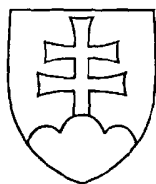


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **25. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/264 396**
60/264 600, 60/264 275, 60/323 842
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **26. 1. 2001**
26. 1. 2001, 26. 1. 2001, 21. 9. 2001
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: **US, US, US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US02/01196**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/058731**

(11), (21) Číslo dokumentu:

949-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 45/06,
A61P 9/00

(71) Prihlasovateľ: **SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Kosoglou Teddy, Jamison, Bucks County, PA, US;**
Ress Rudyard Joseph, Flemington, NJ, US;
Strony John, Lebanon, NJ, US;
Veltri Enrico P., Princeton, NJ, US;
Hauer William, Warren, NJ, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zmes, terapeutická kombinácia, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Zmesi, terapeutické kombinácie a farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú: (a) najmenej jeden inhibitor absorpcie sterolu a (b) najmenej jednu kardiovaskulárnu látku inú ako inhibitor absorpcie sterolu; a ich použitie na liečenie vasikulárnych stavov, obezity, diabetes a na zníženie hladiny sterolov v plazme.

SK 949-2003 A3

Zmes, terapeutická kombinácia, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka zmesí, terapeutických kombinácií a farmaceutických prostriedkov obsahujúcich niektoré kardiovaskulárne látky a inhibítory absorpcie sterolov, na liečenie aterosklerózy, chorôb vencovitých tepien a ďalších vaskulárnych stavov cicavcov.

Táto prihláška nárokuje prednostné práva z US predbežnej patentovej prihlášky č. 60/323 podanej 21. septembra 2001, US predbežnej patentovej prihlášky č. 60/264 396 podanej 26. januára 2001, US predbežnej patentovej prihlášky č. 60/264 200 podanej 26. januára 2001 a US predbežnej patentovej prihlášky č. 60/264 275 podanej 26. januára 2001, ktorých začlenenie je uskutočnené odkazom.

Doterajší stav techniky

Výraz vaskulárne stavy je výraz, ktorý široko zahŕňa všetky poruchy krvných ciev, vrátane malých a veľkých tepien, žíl a krvného obehu. Vysoko prevažujúcou formou vaskulárneho ochorenia je artérioskleróza, stav spojený so zužovaním a tvrdnutím steny tepny. Artérioskleróza veľkých ciev sa označuje ako ateroskleróza. Ateroskleróza je podstatný a prevládajúci faktor vaskulárnych porúch ako je ochorenie vencovitých tepien, aneuryzma aorty, arteriálne ochorenia dolných končatín a mozgovo-cievne ochorenia.

Jeden z hlavných rizikových faktorov artériosklerózy je vysoká hladina sérového cholesterolu. Celkový cholesterol nad 225 až 250 mg/dl je spojený s významným zvýšením rizika vaskulárneho ochorenia, najmä ochorenia srdca.

Cholesterylové estery sú hlavnou zložkou aterosklerózných lézií a hlavnou formou ukladania cholesterolu v bunkách tepnových stien. Tvorba cholesterylových esterov je tiež jeden stupeň intestinálnej absorpcie cholesterolu zo stravy. Potom inhibícia tvorby cholesterylových esterov a zníženie sérového cholesterolu môžu

inhibovať progresiu tvorby aterosklerózných poškodení, znižovať hromadenie cholesterylových esterov v stenách tepien a blokovať intestinálnu absorpciu cholesterolu zo stravy.

Regulácia celotelovej homeostázy cholesterolu cicavcov a živočíchov zahŕňa reguláciu potravinového cholesterolu a moduláciu biosyntézy cholesterolu, syntézu žlčových kyselín a katabolizmus plazmových lipoproteínov obsahujúcich cholesterol. Hlavným orgánom zodpovedným za biosyntézu a katabolizmus je pečeň a preto je pečeň základným určovateľom hladín cholesterolu v plazme. Pečeň je miestom syntézy a vylučovania lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), ktoré sa v obehu následne metabolizujú na lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL). LDL sú rozhodujúce proteíny ktoré sú nositeľmi cholesterolu v plazme a zvýšenie ich koncentrácie je vo vzťahu so zvýšenou aterosklerózou. Zníženie intestinálnej absorpcie cholesterolu akýmkoľvek spôsobom má za následok, že sa do pečene dostane menej cholesterolu. Dôsledkom je zníženie produkcie hepatického lipoproteínu (VLDL) a zvýšenie vymiznutia plazmového cholesterolu, najmä LDL. Celkový výsledok inhibície intestinálnej absorpcie cholesterolu je zníženie hladiny cholesterolu v plazme. Patenty US 5 767 115, 5 624 920, 5 668 990, 5 656,624 a 5 688 787 opisujú hydroxy-substituované azetidínové zlúčeniny a substituované β -laktámové zlúčeniny, vhodné na znižovanie cholesterolu a/alebo na inhibíciu vzniku cholesterol obsahujúcich léz v stenách tepien cicavcov. Patenty US 5 846 966 a 5 661 145 opisujú hydroxy-substituované azetidínové zlúčeniny alebo substituované β -laktámové zlúčeniny v kombinácii s HMG CoA reduktázovými inhibítormi na prevenciu alebo liečbu aterosklerózy a na zníženie hladiny cholesterolu v plazme.

Prihláška PCT patentu WO 00/38 725 opisuje kardiovaskulárne terapeutické kombinácie, vrátane inhibítora transportu ileálnej žlčovej kyseliny alebo inhibítora transportu cholesterylového esterového proteínu, v kombinácii s derivátom kyseliny fibrovej, derivátom kyseliny nikotínovej, mikrosomálnym triglyceridovým transfér proteínovým inhibítorm, antagonistom cholesterolovej absorpcie, fytosterolom, stanolom, antihypertenznou látkou alebo sekvestrantom žlčovej kyseliny.

Patent US 5 698 527 opisuje ergostanónové deriváty, substituované disacharidmi, ako inhibítory absorpcie cholesterolu, použité (alebo samotné alebo v

kombinácii s niektorými ďalšími látkami znižujúcimi cholesterol) na liečbu hypercholesterolémie a príbuzných porúch.

S hladinami cholesterolu, spojenými s aterosklerózou často koexistujú ďalšie vaskulárne stavy. Tieto môžu zahŕňať hypertenziu, angínu a/alebo arytmiu. Závažnosť zvýšeného krvného tlaku ako rizikového faktora pre aterosklerózu, kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia u mužov aj žien bola už napríklad objasnená vo veľkom počte epidemiologických štúdií.

Klinické pokusy znižovania tlaku použitím kardiovaskulárnych látok vrátane, napríklad, blokátorov vápnikových kanálov, preukázali prospešnosť týchto liečiv v liečbe čerstvých aterosklerózných lézií (pozri napríklad: Lichtien, P.R. a ďalší: Lancet, 335: 1109-1113 (1990) and Waters, D. a ďalší: Circulation 82: 1940-1953 (1990)). Scott (PCT patentová prihláška WO 99/11260) opisuje kombináciu HMG CoA reductázového inhibítora a antihypertenznou látkou na liečbu aterosklerózy a ďalších symptómov rizika vaskulárneho ochorenia. Egon a ďalší (PCT patentová prihláška WO 96/40 255) opisujú kombinovanú terapiu antihypertenznými látkami vrátane eplerenónu a antagonistu angiotenzínu II na liečbu kardiovaskulárneho ochorenia.

Napriek posledným zlepšeniam v liečbe vaskulárnych ochorení stále ostáva v tejto oblasti potreba lepších prostriedkov a lepšej liečby aterosklerózy, liečby ďalších vaskulárnych chorôb a stavov spojených s vaskulárnymi chorobami, ako je hypertenzia, ateroskleróza a hyperlipidémia.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je zmes, ktorá obsahuje:

(a) najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ, alebo jeho solvát, alebo prekursor najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho soľ, alebo jeho solvát; a

(b) najmenej jednu kardiovaskulárnu látku na liečenie vaskulárneho stavu, diabetes, obezity a/alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca, pričom uvedená najmenej jedna kardiovaskulárna látka je iná ako najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu.

Terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu teda obsahujú:

(a) prvé množstvo najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho farmaceuticky prípustnej soli, alebo jeho solvátu, alebo prekursora najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho soli, alebo jeho solvátu; a

(b) druhé množstvo najmenej jednej kardiovaskulárnej látky na liečenie vaskulárneho stavu, diabetes, obezity a/alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca, pričom uvedená najmenej jedna kardiovaskulárna látka je iná ako najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu a pričom prvé množstvo a druhé množstvo spolu tvoria terapeuticky účinné množstvo na liečenie alebo prevenciu vaskulárneho stavu, diabetes, obezity a/alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca.

Vynález tiež zahŕňa farmaceutické prostriedky na liečenie alebo prevenciu vaskulárneho stavu, diabetes, obezity a/alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca, ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo hore uvedených prostriedkov alebo terapeutických kombinácií a farmaceuticky prípustný nosič.

Vynález ďalej zahŕňa spôsoby liečenia alebo prevencie vaskulárnych stavov, obezity, diabetes alebo spôsoby znižovania koncentrácie sterolu v plazme, pričom uvedené spôsoby zahŕňajú krok podania účinného množstva hore uvedených zmesí alebo terapeutických kombinácií cicavcovi, ktorý takú liečbu potrebuje. Všetky číselné údaje vyjadrujúce množstvá zložiek, reakčné podmienky a podobné, uvedené v tomto opise a v nárokoch, treba chápať tak, že vo všetkých prípadoch okrem Príkladov sú upravené výrazom "približne".

V jednom uskutočnení je vynález zameraný na zmesi, farmaceutické prostriedky, terapeutické kombinácie, súpravy na uskutočnenie liečby a spôsoby liečby ako aj ich použitia, ktoré obsahujú:

(a) najmenej jeden (jeden alebo viac) inhibítor absorpcie sterolu, ako sú (ale nie iba) substituované azetidínónové inhibítory absorpcie sterolu alebo substituované β -laktámové inhibítory absorpcie sterolu, podrobnejšie opísané ďalej, alebo ich farmaceuticky prípustné soli alebo ich solváty, alebo prekursori najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo ich soli, alebo ich solváty; a

(b) najmenej jednu (jednu alebo viac) kardiovaskulárnu látku, inú ako uvedený inhibítor (inhibítory) absorpcie sterolu (zložka (a)).

Uvedené zmesi a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu možno podávať cicavcovi, ktorý takú liečbu potrebuje, v terapeuticky účinnom množstve na liečenie vaskulárnych stavov, ako sú ateroskleróza, hyperlipidémia (vrátane, ale nie iba hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, sitosterolémie), hypertenzia, vaskulárne zápal, angína, srdcová arytmia, porážka, ako aj diabetes, obezita a/alebo na zníženie hladiny sterolu (sterolov) v plazme. Uvedené zmesi a kombinácie možno podávať ktorýmkoľvek vhodným spôsobom, ktorý umožní styk týchto zlúčenín s miestom účinku v tele, napríklad v plazme, pečeni alebo v tenkom čreve cicavca alebo človeka.

Výraz "kardiovaskulárne látky", ktoré možno použiť na liečenie vaskulárnych stavov podľa tohto vynálezu, obezity alebo diabetes a/alebo na zníženie hladiny sterolu (sterolov) v plazme sa tu používa tak, že sú to látky rôznych druhov, vrátane blokátorov vápnikových kanálov, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), angiotenzín-II receptorových antagonistov, diuretík, adrenergných blokátorov vrátane β -adrenergných receptorových blokátorov a α -adrenergných receptorových blokátorov, adrenergných stimulátorov, koronárnych vazodilátorov, anti-hypertenzných látok, antianginóznych látok a ich kombinácií. Výraz "kardiovaskulárne látky" sa tu používa tak, že nezahŕňa HMGCoA reduktázové inhibítory. Kardiovaskulárne látky ako sú určené hore sú chemicky alebo štruktúrne rozdielne od ďalej opisovaného (opisovaných) inhibítora (inhibítorov) absorpcie sterolu(ov), napríklad zahŕňajú jeden alebo viac iných atómov, majú iné usporiadanie atómov alebo iný počet jedného alebo viacerých atómov ako inhibítor(y) absorpcie sterolu(sterolov).

Vhodné "adrenergné blokátory" zahŕňajú také zlúčeniny, ktoré sú β -receptorové inhibítory a/alebo α -receptorové inhibítory. Adrenergné blokátory, ktoré sú β -blokátory, zahŕňajú skupinu liečiv ktoré antagonizujú kardiovaskulárne účinky katecholamínov pri hypertenzii, angíne pectoris a pri srdcových arytmiách. β -Adrenergné receptorové blokátory zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, hydrochlorid bunololu (1(2*H*)-naftalenón, [5-[3-(1,1-dimetyletyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-, hydrochlorid, CAS RN 31969-05-8, ktorý možno získať od firmy Parke-Davis); acebutolol (($\pm$)-*N*-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-metyletyl)amino]propoxy]fenyl]butánamid, alebo ($\pm$)-3'-acetyl-4'-[2-hydroxy-3-(izopropyl-

amino)propoxy]butyranilid); hydrochlorid acebutololu (ako je *N*-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[1-metyl-etyl)amino]propoxy]fenyl], monohydrochlorid, ($\pm$)-3'-acetyl-4'-[2-hydroxy-3-(izopropylamino)propoxy]butyranilid, monohydrochlorid, napríklad kapsuly SECTRAL[®], dostupné od firmy Wyeth-Ayerst); hydrochlorid alprenololu (1-[(1-metyletyl)amino]-3-[2-(2-propenyl)fenoxy]-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN 13707-88-5, pozri holandská prihláška patentu 6 605 692); atenolol (ako je 4-[2'-hydroxy-3'-[(1-metyletyl)amino]propoxy]benzénacetamid, napríklad TENORMIN[®] I.V.; injekcie, dostupné od firmy AstraZeneca); hydrochlorid karteololu (ako je 5-[3-[(1,1-dimetyletyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-2-(1*H*)-chinolinón, monohydrochloride, napríklad Cartrol[®] Filmtab[®] tablety, dostupné od firmy Abbott); hydrochlorid celiprololu (3-[3-acetyl-4-[3-(*terc*-butylamino)-2-hydroxypropoxyl]fenyl]-1,1-dietylmočovina, monohydrochlorid, CAS RN 57470-78-7, pozri tiež v patente US 4 034 009); hydrochlorid cetamololu (2-[2-[3-[(1,1-dimetyletyl)amino]-2-hydroxypropoxy]fenoxy]-*N*-metyl-acetamid, monohydrochlorid, CAS RN 77590-95-5, pozri tiež patent US 4 059 622); hydrochlorid labetalolu (ako je 5-[1-hydroxy-2-[(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]salicylamid, monohydrochlorid, napríklad NORMODYNE[®] tablety, dostupné od firmy Schering); hydrochlorid esmololu (($\pm$)-metyl-*p*-[2-hydroxy-3-(izopropylamino)propoxy]hydrocinamát, hydrochlorid, napríklad BREVIBLOC[®] injekcie, dostupné od firmy Baxter); hydrochlorid levobetaxololu (ako je (*S*)-1-[*p*-[2-(cyklopropylmetoxy)etyl]fenoxy]-3-(izopropylamino)-2-propanol, hydrochlorid, napríklad BETAXON[™], očná suspenzia, dostupná od firmy Alcon); hydrochlorid levobunololu (ako je (-)-5-[3-(*terc*-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2*H*)-naftalenón, hydrochlorid, napríklad BETAGAN[®] Liquifilm[®] s C CAP[®] s elastickým uzáverom, dostupný od firmy Allergan); nadolol (ako je 1-(*terc*-butylamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahydro-*cis*-6,7-dihydroxy-1-naftyl)oxy]-2-propanol, napríklad Nadolol tablety, dostupné od firmy Mylan); praktolol (*N*-[4-[2-hydroxy-3-[1-metyletyl)amino]propoxy]fenyl]acetamid, CAS RN 6673-35-4, pozri tiež patent US 3 408 387); hydrochlorid propranololu (1-(izopropylamino)-3-(1-naftyl)oxy)-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN 318-98-9); hydrochlorid sotalolu (ako je *d,l-N*-[4-[1-hydroxy-2-[(1-metyletyl)amino]etyl]fenyl]metánsulfónamid, monohydrochlorid, napríklad BETAPACE AF[™] tablety, dostupné od firmy Berlex); timolol ((*S*)-1-[(1,1-dimetyletyl)amino]-3-[[4-4(4-morfolinyl)-1,2,5-tiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol, hemi-

hydrát, CAS RN 91524-16-2); timololmaleát ((S)-1-[(1, 1-dimetyletyl)amino]-3-[[4-(4-morfolinyl)-1,2,5-tiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (Z)-2-buténdiátová (1:1) soľ, CAS RN 26921-17-5); bisoprolol ((±)-1-[4-[[2-(1-metyloxy)etoxy]metyl]fenoxy]-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol, CAS RN 66722-44-9); bisoprololfumarát (ako je (±)-1-[4-[[2-(1-metyloxy)etoxy]metyl]fenoxy]-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol (E)-2-buténdiát (2:1) (soľ), napríklad ZEBETA™ tablety, dostupné od firmy Lederle Consumer); nebivalol ($\alpha\alpha'$ -[iminobis(metylen)]bis[6-fluór-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrán]-2-metanol, CAS RN 99200-09-6, pozri tiež patent US 4 654 362); hydrochlorid cykloprololu, ako je 1-[4-[2-(cyklopropylmetoxy)etoxy]fenoxy]-3-[1-metyletyl)amino]-2-propanol, hydrochlorid, A.A.S. RN 63686-79-3); a hydrochlorid dexpropranololu (1-[1-metyletyl)-amino]-3-(1-naftalenyloxy)-2-propanol, hydrochlorid (CAS RN 13071-11-9)); hydrochlorid diacetololu (N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-metyl-etyl)amino]propoxy][fenyl]acetamid, monohydrochlorid, CAS RN 69796-04-9); hydrochlorid dilevalolu (2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]-benzamid, monohydrochlorid, CAS RN 75659-08-4); hydrochlorid exaprololu (1-(2-cyklohexylfenoxy)-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN 59333-90-3); flestolol sulfát ((±)-2-fluór-3-[[2-[(aminokarbonyl)amino]-1-dimetyletyl)amino]-2-hydroxypropylester kyseliny benzoovej, sulfát (1:1) (soľ)), CAS RN 88844-73-9); hydrochlorid metalolu (N-[4-[1-hydroxy-2-(metylamo)propyl]fenyl]-metánsulfónamid, monohydrochlorid, CAS RN 7701-65-7); metoprolol, 1-[4-(2-metoxyetyl)-fenoxy]-3-[1-metyletyl)amino]-2-propanol; CAS RN 37350-58-6); vian metoprololu (ako je 1-[4-(2-metoxyetyl)fenoxy]-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol, napríklad LOPRESSOR® dostupný od firmy Novartis); pamatololsulfát ((±)-[2-[4-[2-hydroxy-3-[(1-metyletyl)amino]propoxyl]fenyl]etyl]metyester kyseliny karbámovej, sulfát (soľ) (2:1), CAS RN 59954-01-7); penbutololsulfát, (1*S*)-1-(2-cyklopentylfenoxy)-3-[1,1-dimetyletyl)amino]-2-propanol, sulfát (2:1) (soľ), CAS RN 38363-32-5); praktolol (N-[4-[2-hydroxy-3-[(1-metyletyl)amino]propoxy]fenyl]acetamid, CAS RN 6673-35-4); hydrochlorid tiprenololu, ((±)-1-[(1-metyletyl)amino]-3-[2-(metyltio)fenoxy]propanol, hydrochlorid, CAS RN 39832-43-4); tolamolol (4-[2-[[2-hydroxy-3-(2-metylfenoxy)-propyl]amino]etoxy]-benzamid, CAS RN 38103-61-6).

Adrenergne receptory, ktoré sú α -receptorovými inhibítormi, pôsobia ako blokátory vazokonstrikcie vyvolanej endogénnymi katecholoamínmi. Výsledný

pokles periférnej odolnosti vedie k poklesu strednej hodnoty krvného tlaku. Veľkosť tohto účinku je závislá od stupňa sympatického tónusu v čase, kedy je podávaný antagonist.

Vhodné adrenergne receptory, ktoré sú α -receptorovými inhibítormi zahŕňajú, ale nie iba, fenspirid hydrochlorid (ktorý možno pripraviť podľa patentu US 3 399 192, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom); proroxan (CAS RN 33743-96-3); alfuzosin hydrochlorid (CAS RN: 81403-68-1); a labetalol hydrochlorid, určený hore, alebo ich kombinácie.

Adrenergne blokátory s α a β receptorovou inhibičnou účinnosťou, ktoré možno použiť podľa tohto vynálezu zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené: bretyliumtosylát (CAS RN: 61-75-6); dihydroergtámínmesylát (ako je ergotaman-3',6',18-trión-9,10-dihydro-12'-hydroxy-2'-metyl-5'-(fenylmetyl)-(5'(alfa))-monometánsulfonát, napríklad DHE 45[®] injekcie, dostupné od firmy Novartis); karvedilol (ako je ($\pm$)-1-(karbazol-4-yloxy)-3-[[2-(*o*-metoxyfenoxy)etyl]amino]-2-propanol, napríklad COREG[®] tablety, dostupné od spoločnosti SmithKline Beecham); labetalol (ako je 5-[1-hydroxy-2-[(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]-salicylamid, monohydrochlorid, napríklad NORMODYNE[®] tablety, dostupné od firmy Schering); bretyliumtosylát (2-bróm-*N*-etyl-*N,N*-dimetyl-benzénmetánamíniová soľ s kyselinou 4-metylbenzénsulfónovou (1:1), CAS RN 61-75-6); fentolamínmesylát (3-[[[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)metyl]](4-metylphenyl)amino]fenol, monometánsulfonát (soľ), CAS RN: 65-28-1); vínan solypertinu, 7-[2-[4-(2-metoxyfenyl)-1-piperaziny]-etyl]-(5*H*-1,3-dioxolo[4,5-*f*]indol, (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutándioát (1:1), CAS RN: 5591-43-5); hydrochlorid zolertínu (1-fenyl-4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]-piperazín, monohydrochlorid (8Cl, 9Cl), CAS RN: 7241-94-3).

Vaskulárne stavy môžu byť spôsobené alebo zhoršené vysokým tlakom, hypertenziou. Hypertenzia je definovaná ako pretrvávajúci vysoký krvný tlak. Vo všeobecnosti, dospelí sa označujú ako hypertenzní vtedy, ak systolický krvný tlak pretrváva na hodnote vyššej ako 140 mm Hg, alebo diastolický krvný tlak je nad 90 mm Hg. Dlhodobé riziko kardiovaskulárnej úmrtnosti sa zvyšuje priamo úmerne s pretrvávajúcim vysokým krvným tlakom. Vhodné príklady antihypertenzných látok, ktoré možno použiť v tomto vynáleze zahŕňajú altiazid (6-chlór-3,4-dihydro-3-[(2-propenylthio)metyl]-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid, 1,1-dioxid, CAS RN:

5588-16-9); benzotiazid (6-chlór-3-[[[fenylmetyl]tio]metyl-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid], 1,1-dioxid, CAS RN: 91-33-8); kaptopril (1-[(2*S*)-3-merkaptó-2-metyl-1-oxopropyl]-L-prolín, CAS RN: 62571-86-2); karvedilol (1-(9*H*-karbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-metoxifyenoxy)etyl]amino]-2-propanol, CAS RN: 72956-09-3), chlorotiazid (1-(9*H*-karbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-metoxifyenoxy)etyl]amino]-2-propanol, sodná soľ, CAS RN: 72956-09-3); hydrochlorid klonidínu (*N*-(2,6-dichlórfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amín, monohydrochlorid, CAS RN: 4205-91-8); cyklotiazid (3-bicyklo[2.2.1]hept-5-én-2-yl-6-chlór-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid, 1,1-dioxid, CAS RN: 2259-96-3); hydrochlorid delaprilu (3-bicyklo[2.2.1]hept-5-én-2-yl-6-chlór-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid, 1,1-dioxid, CAS RN: 2259-96-3); hydrochlorid dilevalolu (3-bicyklo[2.2.1]hept-5-én-2-yl-6-chlór-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid, 1,1-dioxid, CAS RN: 2259-96-3); hydrochlorid delaprilu (*N*-[(1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-L-alanyl-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-glycín, monohydrochlorid, CAS RN: 83435-67-0); doxazosín-mesylát, (1-(4-amino-6,7-dimetoxý-2-chinazolín-yl)-4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-2-yl)karbonyl]-piperazín, monometánsulfonát, CAS RN: 77883-43-3); fosinopril, sodná soľ (4-cyklohexyl-1-[[*(R)*]-[(1*S*)-2-metyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy]-L-prolín); hydrochlorid moexiprilu (kyselina 3-izochinolínkarboxylová, 2-[(2*S*)-2-[[[1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxý-, monohydrochlorid, (3*S*), CAS RN: 82586-52-5); monatepilmaleát ((±)-*N*-(6,11-dihydrodibenzo(*b,e*))tiepín-11-yl)-4-(4-fluórfenyl)-1-piperazínbutánamid, (*Z*)-2-buténdioát (1:1), (±)-*N*-(6,11-dihydrodibenzo(*b,e*))tiepín-11-yl)-4-(*p*-fluórfenyl)-1-piperazínbutyramidmaleát (1:1), CAS RN: 132046-06-1), metoprololsukcinát (kyselina butándiová, zlúčenina s 1-[4-(2-metoxýetyl)fenoxý]-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanolom (1:2), CAS RN: 98418-47-4); hydrochlorid guanfacínu (*N*-(aminominometyl)-2,6-dichlór-benzénacetamid, monohydrochlorid, CAS RN: 29110-48-3); metyldopa (3-hydroxy- α -metyl-L-tyrozín, CAS RN: 555-30-6); chinaprilát (kyselina 3(*S*)-2-[(2*S*)-2-[[[1*S*)-1-karboxý-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-izochinolínkarboxylová, CAS RN: 82768-85-2); hydrochlorid chinaprilu (kyselina (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[[1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-izochinolínkarboxylová, monohydrochlorid, CAS RN: 82586-55-8); primidolol (1-[2-[[2-hydroxy-3-(2-metylfenoxý)propyl]amino]etyl]-5-metyl-2,4-

(1*H*,3*H*)-pyrimidíndión, CAS RN: 67227-55-8); hydrochlorid prazosínu (1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-(2-furanylkarbonyl)piperazín, monohydrochlorid, CAS RN: 19237-84-4); hydrochlorid pelanserínu (3-[3-(4-fenyl-1-piperaziny)propyl]-2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolíndión, monohydrochlorid, CAS RN: 42877-18-9); hydrochlorid fenoxibenzamínu (*N*-(2-chlóretyl)-*N*-(1-metyl-2-fenoxyetyl)benzénmetánamín, hydrochlorid, CAS RN: 63-92-3); kandesartan cilexetil (1-[[[(cyklohexyloxy)karbonyl]-oxy]etylester kyseliny 2-etoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-1*H*-benzimidazol-7-karboxylovej, CAS RN: 145040-37-5); telmisartan (kyselina 4'-[(1,4'-dimetyl-2'-propyl[2,6'-bi-1*H*-benzimidazol]-1'-yl)metyl]-1,1'-bifenyl]-2-karboxylová, CAS RN: 144701-48-4); kandesartan (kyselina 2-etoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-1*H*-benzimidazol-7-karboxylová, CAS RN: 139481-59-7); amlodipín-besylát (2-[(2-aminoetoxy)metyl]-4-(2-chlórfenyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3-etyl-5-metyl ester kyseliny 3,5-pyridíndikarboxylovej, monobenzénsulfonát, CAS RN: 111470-99-6); amlodipínmaleát (2-[(2-aminoetoxy)metyl]-4-(2-chlórfenyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3-etyl-5-metylester kyseliny 3,5-pyridíndikarboxylovej, (2*Z*)-2-buténdioát (1:1), CAS RN: 88150-47-4); hydrochlorid terazosínu (1-(4-amino-6,7-dimetoxy-2-chinazolinyl)-4-[(tetrahydro-2-furanyl)karbonyl]piperazín, monohydrochlorid, CAS RN: 63074-08-8); hydrochlorid bevantololu (1-[[2-(3,4-dimetoxyfenyl)-etyl]amino]-3-(3-metyl-fenoxy)-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN: 42864-78-8); ramipril (kyselina (2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-amino]-1-oxopropyl]oktahydro-cyklopenta[*b*]pyrol-2-karboxylová, CAS RN: 87333-19-5).

Angiotenzínový systémový inhibítor je látka, ktorá interferuje s funkciou, syntézou alebo katabolizmom angiotenzínu II. Uvedené látky možno použiť v tomto vynáleze a zahŕňajú, ale nie sú na uvedené obmedzené, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antagonisty angiotenzínu II, antagonisty receptora angiotenzínu II, látky aktivujúce katabolizmus angiotenzínu II a látky zabraňujúce syntéze angiotenzínu I, z ktorého je nakoniec angiotenzín II odvodený. Systém renín-angiotenzín je zahrnutý do regulácie hemodynamiky a rovnováhy vody a elektrolytov. Faktory, ktoré znižujú objem krvi, renálna profúzia alebo koncentrácia Na⁺ v plazme, smerujú k aktivácii uvedeného systému, zatiaľ čo faktory zvyšujúce uvedené parametre smerujú k potláčaniu ich funkcie. Angiotenzín I a angiotenzín II

sú syntetizované enzymatickou renín-angiotenzínovou dráhou. Proces syntézy začína účinkom renínu na angiotenzinogén, pseudoglobulín v krvnej plazme, za vzniku dekapektidu angiotenzínu I. Angiotenzín I sa účinkom angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) mení na angiotenzín II. Posledne uvedený je účinný ako aktívna presorová látka, ktorá je zapojená ako príčinná zložka vo viacerých formách hypertenzie rôznych druhov cicavcov.

"Angiotenzínové II receptorové antagonisty" sú zlúčeniny, ktoré interferujú s účinkom angiotenzínu II väzbou na angiotenzínové II receptory a interferenciou s ich funkciou. Dobré známe angiotenzínové II receptorové antagonisty, ktoré možno použiť v tomto vynáleze zahŕňajú peptidové zlúčeniny a nepeptidové zlúčeniny. Angiotenzínové II receptorové antagonisty zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) napríklad: kandesartan cilexetil (2-etoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-1-[[[(cyklohexyloxy)karbonyl]oxy]etylester kyseliny 1*H*-benzimidazol-7-karboxylovej, CAS RN 145040-37-5); telmisartan (kyselina 4'-[(1,4'-dimetyl-2'-propyl[2,6'-bi-1*H*-benzimidazol]-1'-yl)metyl]-[1,1'-bifenyl]-2-karboxylová, CAS RN 144701-48-4); kandesartan (kyselina 1*H*-benzimidazol-7-karboxylová, 2-etoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-, CAS RN: 139481-59-7); draselná soľ losartanu (2-butyl-4-chlór-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenyl]-4-yl]-metyl]-1*H*-imidazol-5-metanol, monodraselná soľ); irbesartan, (2-butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-1,3-diazaspiro[4.4]nón-1-én-4-ón, CAS RN: 138402-11-6).

Angiotenzín II konvertujúci enzým (ACE) je enzým, ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na angiotenzín II. ACE inhibítory, ktoré možno použiť v tomto vynáleze zahŕňajú aminokyseliny a ich deriváty, peptidy vrátane di- a tripeptidov a protilátky k ACE, ktoré pôsobia na renín-angiotenzínový systém inhibíciou aktivity ACE, čím znižujú alebo eliminujú vznik presorovej látky, angiotenzínu II. ACE inhibítory sa používajú v medicíne na liečbu vysokého tlaku, kongestívneho zlyhania srdca, infarktu myokardu a chorôb obličiek. Vhodné ACE inhibítory zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené: hydrochlorid benazeprilu (ako je kyselina 3-[[1-(etoxykarbonyl)-3-fenyl-(1*S*)-propyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1*H*-1-(3*S*)-benzazepín-1-octová, monohydrochlorid, napríklad LOTREL[®] kapsuly, dostupné od firmy Novartis); kaptopril (ako je 1-[(2*S*)-3-merkaptó-2-metylpropionyl]-L-prolín,

napríklad CAPTOPRIL tablety, dostupné od firmy Mylan); fosinopril (ako je *trans*-4-cyklohexyl-1-[[[2-metyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy]-(4-fenylbutyl)-fosfínyl]-acetyl]-L-prolín, sodná soľ, napríklad MONOPRIL® tablety, dostupné od firmy Bristol-Myers Squibb); hydrochlorid moexiprilu (ako je kyselina [3*S*-[2[*R**(*R**)),3*R**]]-2-[2-[[1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxy-3-izochinolínkarboxylová, monohydrochlorid, napríklad UNIRETIC® tablety, dostupné od firmy Schwarz); perindopril erbumín (ako je (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-karboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indolínkarboxylová kyselina, 1-etyléster, zlúčenina s *tert*-butylamínom (1:1), napríklad ACEON® tablety, dostupné od firmy Solvay); chinapril (ako je kyselina [3*S*-[2[*R**(*R**)),3*R**]]-2-[2-[[1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-izochinolínkarboxylová, monohydrochlorid, napríklad ACCURETIC® tablety, dostupné od firmy Parke-Davis); ramipril (ako je derivát kyseliny 2-aza-bicyklo[3.3.0]oktán-3-karboxylovej, napríklad ALTACE® kapsuly, dostupné od firmy Monarch); enalaprilmaleát (ako je (*S*)-1-[*N*-[1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-L-prolín, (*Z*)-2-buténdioátová soľ (1:1), napríklad VASOTEC® tablety, dostupné od firmy Merck); lisinopril (ako je (*S*)-1-[*N*-2-(1-karboxy-3-fenylpropyl)-L-lyzyl]-L-prolín, dihydrát, napríklad PRINZIDE® tablety, dostupné od firmy Merck); delapril (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným v patente US 4 385 051); a spirapril (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným v patente US 4 470 972); benazeprilát (kyselina 3-[[[(1*S*)-1-karboxy-3-fenylpropyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-(3*S*)-1*H*-1-benzazepín-1-octová, CAS RN: 86541-78-8); hydrochlorid delaprilu, (*N*-[(1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-L-alanyl-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)-glycín, monohydrochlorid, CAS RN: 83435-67-0); fosinopril, sodná soľ, ((4*S*)-4-cyklohexyl-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-metyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-fenylbutyl)-fosfínyl]acetyl]-L-prolín, sodná soľ, CAS RN: 88889-14-9); libenzapril (kyselina (3*S*)-3-[[[(1*S*)-5-amino-1-karboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1*H*-1-benzazepín-1-octová, CAS RN: 109214-55-3); pentopril ((α *R*, γ *R*,2*S*)-2-karboxy-2,3-dihydro- α , γ -dimetyl- δ -oxo- α -etyléster kyseliny 1*H*-indol-1-pentánovej, CAS RN: 82924-03-6); perindopril (kyselina (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-(etoxykarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]oktahydro-1*H*-indol-2-karboxylová, CAS RN: 82834-16-0); hydrochlorid chinaprilu (kyselina (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[[(1*S*)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-izochinolínkarboxylová, monohydrochlorid, CAS RN:

82586-55-); chinaprilát (kyselina (3S)-2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-karboxy-3-fenylpropyl]-amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-izochinolínkarboxylová, CAS RN: 82768-85-2); hydrochlorid spiraprilu (kyselina (8S)-7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(etoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,4-ditia-7-azaspiro[4.4]nonán-8-karboxylová, monohydrochlorid, CAS RN: 94841-17-5); spiraprilát (kyselina (8S)-7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-karboxy-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,4-ditia-7-azaspiro[4.4]nonán-8-karboxylová, CAS RN: 83602-05-5); teprotid (bradykinínový potenciátor BPP9a, CAS RN 35115-60-7); lisinopril (N-2-[(1S)-1-karboxy-3-fenylpropyl]-L-lysyl-L-prolín, CAS RN: 76547-98-3); zofenopril ((4S)-1-[(2S)-3-(benzoyltio)-2-metyl-1-oxopropyl]-4-(fenyltio)-L-prolín, vápenatá soľ (2:1), CAS RN: 81938-43-4).

"Blokátory vápnikových kanálov" je skupina chemicky rôznorodých zlúčenín s významnou terapeutickou hodnotou na kontrolu rôznych ochorení, vrátane viacerých kardiovaskulárnych porúch ako je hypertenzia, angína a srdcová arytmia (Fleckestein, Cir. Res. 52, (suppl. 1), strany 13 až 16 (1983)); Fleckestein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983); McCall D., Curr. Pract. Cardiol. V. 10, strany 1 až 11 (1985), každá z uvedených sa tu zahŕňa týmto odkazom). Blokátory vápnikových kanálov sú skupinou rôznorodých liečiv, ktoré zamedzujú alebo znižujú vstup vápnika do buniek reguláciou bunkových vápnikových kanálov (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, XIX. vydanie, Mack Publishing Company, Eaton, PA, strana 963 (1995); zahŕňa sa tu týmto odkazom). Vhodné blokátory vápnikových kanálov v tomto vynáleze zahŕňajú, ale nie sú naďalej uvedené obmedzené, besylátovú soľ amlodipínu (ako je 3-etyl-5-metyl-2-(2-aminoetoxymetyl)-4-(2-chlórfenyl)-1,4-dihydro-6-metyl-3,5-pyridíndikarboxylát, benzénsulfonát, napríklad NORVASC®, dostupný od firmy Pfizer); klentiazemmaleát (1,5-benzotiazepín-4(5H)-ón, 3-(acetyloxy)-8-chlór-5-[2-(dimetyl-amino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoxifyenyl)-(2S-cis)-, (Z)-2-buténdioát (1:1), pozri tiež patent US 4 567 195); isradipín (3,5-pyridíndikarboxylová kyselina, 4-(4-benzofurazanyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-, metyl 1-metyletyl ester, (±)-4(4-benzofurazanyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridíndikarboxylát, pozri tiež patent US 4 466 972); nimodipín (ako je izopropyl-(2-metoxyletyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)-3,5-pyridín-dikarboxylát, napríklad NIMOTOP®, dostupný od firmy Bayer); felodipín (ako je etylmetyl 4-(2,3-dichlórfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridíndikarboxylát,

napríklad PLENDIL® tablety s predĺženým účinkom, dostupné od firmy AstraZeneca LP); nilvadipín (2-kyano-1,4-dihydro-6-metyl-4-(3-nitrofenyl)-3-metyl-5-(1-metyletyl) ester kyseliny 3,5-pyridíndikarboxylovej, pozri tiež patent US 3 799 934); nifedipín (ako je 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl-3,5-pyridíndikarboxylová kyselina), dimetyléster, napríklad, PROCARDIA XL® tablety s predĺženým účinkom, dostupné od firmy Pfizer); hydrochlorid diltiazemu (ako je (+)-*cis*-3-(acetyloxy)-5-[2-(dimetyl-amino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoxifyfenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-ón, monohydrochlorid, napríklad TIAZAC® kapsuly, dostupné od firmy Forest); hydrochlorid verapamilu (ako je benzénacetronitril, (α)-[[3-[[2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etyl]metyl-amino]propyl]-3,4-dimetoxý-(α)-(1-metyletyl)-, hydrochlorid, napríklad, ISOPTIN® SR tablety, dostupné od firmy Knoll Labs); hydrochlorid teludipínu (3,5-pyridíndikarboxylová kyselina, 2-[(dimetyl-amino)metyl]-4-[2-[(1*E*)-3-(1,1-dimetylétoxy)-3-oxo-1-propenyl]fenyl]-1,4-dihydro-6-metyl-, dietyléster, monohydrochlorid, CAS RN: 108700-03-4); belfosdil (kyselina fosfónová, [2-(2-fenoxyetyl)-1,3-propán-diyl]bis-, tetrabutylester, CAS RN: 103486-79-9); fostedil (kyselina fosfónová, [[4-(2-benzotiazolyl)fenyl]metyl]-, dietyléster CAS RN: 75889-62-2).

V tomto vynáleze sú vhodné aj tie kardiovaskulárne látky podľa tohto vynálezu, ktoré pôsobia tiež ako "anti-anginálne" látky. Angína zahŕňa symptómy, ktoré sa zisťujú pri nedostatočnej myokardiálnej dostupnosti kyslíka na zabezpečenie biologickej kyslíkovej potreby organizmu. Príklady niektorých týchto látok zahŕňajú, ale neobmedzujú sa na ďalej uvedené: hydrochlorid ranolazínu (*N*-(2,6-dimetylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-metoxifyenoxy)propyl]-1-piperazínacetamid, dihydrochlorid, CAS RN: 95635-56-6); hydrochlorid betaxololu (1-[4-[2 (cyklopropyl-metoxý)etyl]fenoxy]-3-[(1-metyletyl)amino]-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN: 63659-19-8); hydrochlorid butoprozínu ([4-[3-(dibutylamino)propoxy]fenyl](2-etyl-3-indoliziny)metanón, monohydrochlorid, CAS RN: 62134-34-3); cinepazetmaleát (kyselina 4-[1-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifyfenyl)-2-propenyl-1-piperazín-octová], etylester, (2*Z*)-2-buténdioát (1:1), CAS RN: 50679-07-7); tosifen (4-metyl-*N*-[[[(1*S*)-1-metyl-2-fenyletyl]amino]karbonyl]benzénsulfónamid, CAS RN: 32295-18-4); hydrochlorid verapamilu (α -[3-[[2-(3,4-dimetoxifyfenyl)etyl]metyl-amino]propyl]-3,4-dimetoxý- α -(1-metyletyl)-benzénacetronitril, monohydrochlorid, CAS RN: 152-11-4); molsidomín (5-[(etoxykarbonyl)amino]-3-(4-morfolinyl)-1,2,3-oxadiazoliová vnútorná soľ, CAS

RN: 25717-80-0); hydrochlorid ranolazínu (*N*-(2,6-dimetylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-metoxifyenoxy)propyl]-1-piperazínacetamid, dihydrochlorid, CAS RN: 95635-56-6); tosifén (4-metyl-*N*-[[[(1*S*)-1-metyl-2-fenyletyl]amino]karbonyl]-benzénsulfónamid, CAS RN: 32295-18-4).

"Koronárne vazodilátory" môžu pôsobiť na zmiernenie angínových systémov zvýšením dodávky kyslíka do srdca. Vhodné koronárne vazodilátory v tomto vynáleze zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené: hydrochlorid diltiazemu (ako je (+)-*cis*-3-(acetyloxy)-5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoxifyenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-ón, monohydrochlorid, napríklad TIAZAC® kapsuly, dostupné od firmy Forest); dinitrát izosorbidu (ako je 1,4:3,6-di-anhydro-D-glucitol-2,5-dinitrát, napríklad ISORDIL® TITRADOSE® tablety, dostupné od firmy Wyeth-Ayerst); mononitrát izosorbidu (ako je 1,4:3,6-di-anhydro-D-glucitol-5-nitrát, organický nitrát, napríklad Ismo® tablety, dostupné od firmy Wyeth-Ayerst); nitroglycerín (2,3-propántriol-trinitrát, napríklad NITROSTAT® tablety, dostupné od firmy Parke-Davis); hydrochlorid verapamilu (ako je (±)-(α)-[3[[2-(3,4 dimetoxifyenyl)-etyl]metylamino]propyl]-3,4-dimetoxi-(α)-(1-metyletyl)benzénacetonitril, hydrochlorid, napríklad COVERA HS® tablety s predĺženým účinkom, dostupné od firmy Searle); chromonar (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným v patente US 3 282 938); klonitát (*Annalen* 1870 155); droprenilamín (možno ho pripraviť spôsobom opísaným v nemeckom patente 2 521 113); lidoflazín (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným v patente US 3 267 104); prenylamín (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným v patente US 3 152 173); propatyl nitrát (ktorý možno pripraviť spôsobom uvedeným vo francúzskom patente 1 103 113); hydrochlorid mioflazínu (3-(aminokarbonyl)-4-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-*N*-(2,6-dichlórfenyl)-1-piperazínacetamid, dihydrochlorid, CAS RN: 83898-67-3); mixidín (3,4-dimetoxi-*N*-(1-metyl-2-pyrolidinylidén)pyrolidín benzénetanamín, 2-[(3,4-dimetoxifyenetyl)imino]-1-metyl-, 1-metyl-2-[(3,4-dimetoxifyenetyl)imino]pyrolidín, CAS RN: 27737-38-8); molsidomín (5-[(etoxykarbonyl)amino]-3-(4-morfolinyl)-1,2,3-oxadiazoliová vnútorná soľ, CAS RN: 25717-80-0); mononitrát izosorbidu (D-glucitol, 1,4:3,6-dianhydro-, 5-nitrát CAS RN: 16051-77-7); erytrityl tetranitrát (1,2,3,4-butántetrol, tetranitrát, (2*R*,3*S*)-rel-, CAS RN: 7297-25-8); klonitrát (1,2-propándiol, 3-chlór-, dinitrát (7Cl, 8Cl, 9Cl) CAS RN: 2612-33-1); dipyridamol etanol (2,2',2'',2'''-[(4,8-di-1-

piperidiny]pyrimido[5,4-d]pyrimidín-2,6-diyl)dinitrilo]tetrakis-etanol, CAS RN: 58-32-2); nikorandil (CAS RN: 65141-46-0 3-); pyridínkarboxamid (*N*-[2-(nitrooxy)etyl]-nizoldipín-3,5-pyridíndikarboxylová kyselina, 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-, metyl 2-metylpropyl ester, CAS RN: 63675-72-9); nifedipín (3,5-pyridíndikarboxylová kyselina, 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-, dimetylester, CAS RN: 21829-25-4); perhexilínmaleát (2-(2,2-dicyklohexyletyl)-piperidín (2*Z*)-2-buténdioát (1:1), CAS RN: 6724-53-4); hydrochlorid oxprenololu (1-[(1-metyletyl)amino]-3-[2-(2-propenyloxy)fenoxy]-2-propanol, hydrochlorid, CAS RN: 6452-73-9); pentrinitrol (1,3-propándiol, 2,2-bis[(nitrooxy)metyl]-, mononitrát (ester), CAS RN: 1607-17-6); verapamil (α -[3-[[2-(3,4-dimetoxyfenyl)etyl]metylamino]-propyl]-3,4-dimetoxy- α -(1-metyletyl)-benzénacetonitril, CAS RN: 52-53-9).

Výraz "diuretikum" zahŕňa zlúčeniny, ktoré zvyšujú vylučovanie solútov (rozpuštených látok) (najmä NaCl) a vody. Primárnym cieľom diuretickej terapie všeobecne je znížiť mimobunkový objem tekutín aby sa znížil krvný tlak, alebo zbaviť telo nadbytku intersticiálnej tekutiny (edému). Príklady diuretík, ktoré možno použiť v tomto vynáleze zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) altiazid (možno ho pripraviť spôsobom, uvedeným v britskom patente 902 658); benzťiazid (možno ho pripraviť spôsobom, uvedeným v patente US 3 108 097); butiazid (možno ho pripraviť spôsobom, uvedeným v britskom patente 861 367); chlórťiazid (možno ho pripraviť spôsobom, uvedeným v patente US 2 809 194); spiroaktón (CAS No. 52-01-7); a triamterén (CAS No.396-01-0).

"Adrenergé stimulanty", vhodné ako kardiovaskulárne látky v tomto vynáleze zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) hydrochlorid guanfacínu (ako je *N*-amidíno-2-(2,6-dichlórfenyl)-acetamid, hydrochlorid, napríklad TENEX[®] tablety, dostupné od firmy Robins); metyldopa-hydrochlórťiazid (ako je levo-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-metylalanín) kombinovaný s hydrochlórťiazidom (ako je 6-chlór-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid, 1,1-dioxid, napríklad kombinácia ALDORIL[®] tablety, dostupná od firmy Merck); metyldopa-chlórťiazid (ako je 6-chlór-2*H*-1,2,4-benzotiadiazín-7-sulfónamid 1,1-dioxid a metyldopa ako sa opisuje hore, napríklad ALDOCLOR[®] tablety, dostupné od firmy Merck); klonidín hydrochlorid (ako je 2-(2,6-dichlórfenylamino)-2-imidazolín, hydrochlorid, a

chlórtalidón (ako je 2-chlór-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-izindoliny)benzénsulfónamid), napríklad COMBIPRES® tablety, dostupné od firmy Boehringer Ingelheim); hydrochlorid klonidínu (ako je 2-(2,6-dichlórfenylamino)-2-imidazolín, hydrochlorid, napríklad CATAPRES® tablety, dostupné od firmy Boehringer Ingelheim); klonidín (*N*-(2,6-dichlórfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amín, CAS RN: 4205-90-7).

Celková dávka hore opísaných látok alebo liečiv môže byť všeobecne v rozsahu 1 až 3 000 mg za deň, výhodne od približne 1 do 1 000 mg na deň a výhodnejšie od približne 1 do 200 mg na deň v jednom podaní, alebo v 2 až 4 delených podaniach.

Kardiovaskulárne látky vhodné na liečbu vaskulárnych stavov sa podávajú v terapeuticky účinnom množstve na liečbu jednotlivého stavu, napríklad v dennej dávke výhodne v rozsahu od približne 1 do približne 3 000 mg na deň, výhodnejšie približne 5 až približne 200 mg na deň, podávanej v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach. Presnú dávku ale určuje ošetrojúci klinický lekár, pričom dávka je závislá od takých faktorov ako je účinnosť podávanej zlúčeniny, vek, hmotnosť, stav a odozva pacienta.

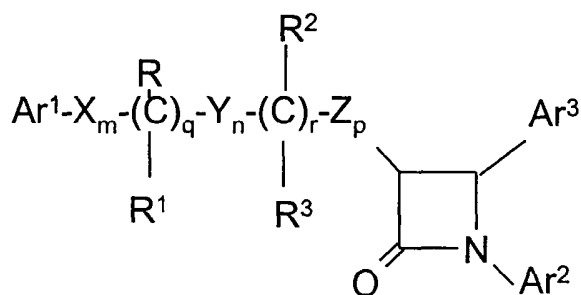
Výraz "terapeuticky účinné množstvo" znamená, že množstvo terapeutickkej látky, ako je kardiovaskulárna látka, inhibítor(y) absorpcie sterolu a ďalšie farmakologické alebo terapeutické látky v zmesi, opísané ďalej, vyvolá biologickú alebo medicínsku odozvu tkaniva alebo systému živočích alebo človeka, aká sa očakáva poskytovateľom (ako je výskumný pracovník, lekár alebo veterinárny lekár); uvedená odozva zahŕňa zmiernenie symptómov liečeného stavu alebo choroby a prevenciu, spomalenie alebo zastavenie vývoja stavu (napríklad vaskulárneho stavu ako sa uvádza hore).

Výrazy "kombinovaná terapia" alebo "terapeutická kombinácia" tu znamenajú podávanie dvoch alebo viacerých rôznych terapeutických látok ako je kardiovaskulárna(e) látka(y) a inhibítor(y) absorpcie sterolu na zamedzenie alebo liečbu vaskulárneho stavu ako je hyperlipidémia (napríklad ateroskleróza, hypercholesterolémia alebo sitosterolémia), porážka, diabetes, obezita a/alebo na zníženie hladiny sterolu(ov) v plazme. Výraz "vaskulárny" sa tu používa tak, že zahŕňa kardiovaskulárne stavy, cerebrovaskulárne stavy a ich kombináciu. Kombinované podávanie zahŕňa spoločné podávanie uvedených terapeutických

látok v podstate simultánnym spôsobom, ako je jednotlivá (spoločná) tableta alebo kapsula s určitým pomerom účinných zložiek, alebo podávaním v niekoľkých, rôznych tabletách alebo kapsulách, oddelene pre každú terapeutickú látku. Podávanie zahŕňa tiež použitie jednotlivých druhov terapeutických látok sekvenčným spôsobom. V oboch prípadoch je použitie kombinovanej terapie prospešné v liečbe vaskulárneho stavu a ďalších stavov, ako sa uvádza hore. Potenciálna výhoda tu opisovanej kombinovanej terapie môže byť v použití menšieho celkového množstva terapeutických látok, ktoré sú účinné v liečbe vaskulárneho stavu. Pri použití kombinácie terapeutických látok možno očakávať menší rozsah vedľajších účinkov jednotlivých zlúčenín v porovnaní s monoterapiou, čo môže zvýšiť pohodu pacienta. Terapeutické látky možno voliť tiež tak, aby poskytli širší rozsah doplnkových účinkov alebo spôsobov účinku.

Už bolo uvedené, že zmesi, farmaceutické prostriedky a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu zahŕňajú jeden alebo viac inhibítorov absorpcie sterolu, ako sú substituované azetidínové inhibítory absorpcie sterolu alebo β -laktámové inhibítory absorpcie sterolu, ktoré sa podrobnejšie opisujú v ďalšom texte. Výraz "inhibítor absorpcie sterolu" tu znamená zlúčeninu, ktorá je schopná inhibovať absorpciu jedného alebo viac sterolov, vrátane, ale nie iba, cholesterolu, fytosterolov (ako je sitosterol, kampesterol, stigmasterol a avenosterol), 5α -stanolov (ako je cholestanol, 5α -kampestanol, 5α -sitostanol) a ich zmesí, ak sa podávajú v terapeuticky účinnom (inhibujúcom absorpciu sterolu) množstve cicavcovi alebo človekovi.

Vo výhodnom uskutočnení inhibítory absorpcie sterolu, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu sú vzorca I



(I)

a vynález ďalej zahŕňa izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca I, prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca I, alebo izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca I, pričom v hore uvedenom všeobecnom vzorci I:

Ar^1 a Ar^2 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a R^4 -substituovaný aryl;

Ar^3 je aryl alebo R^5 -substituovaný aryl;

X, Y a Z sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa $-CH_2-$, $-CH$ (nižší alkyl)- a $-C$ (di-nižší alkyl)- ;

R a R^2 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa $-OR^6$, $-O-(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$;

R^1 a R^3 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, nižší alkyl a aryl;

q je 0 alebo 1;

r je 0 alebo 1;

m, n a p sú vzájomne nezávisle vybrané z 0, 1, 2, 3 alebo 4; za predpokladu, že najmenej jedno z q a r je 1, a súčet m, n, q a r je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; a za predpokladu, že p je 0 a r je 1, potom súčet m, q a n je 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R^4 znamená 1 až 5 substituentov vzájomne nezávisle vybraných zo skupiny, ktorá zahŕňa nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylén})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén;

R^5 znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny, ktorá zahŕňa $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylén})COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 a R^8 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, nižší alkyl, aryl a arylom substituovaný nižší alkyl; a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylou skupinou substituovaný nižší alkyl.

Je výhodné, ak R^4 sú 1 až 3 vzájomne nezávisle vybrané substituenty a R^5 sú výhodne 1 až 3 vzájomne nezávisle vybrané substituenty.

V tomto opise používaný výraz "alkyl" alebo "nižší alkyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené alkylové reťazce, ktoré majú 1 až 6 uhlíkových atómov; výraz "alkoxy" znamená skupiny alkoxy, ktoré majú 1 až 6 uhlíkových atómov. Príklady nižších alkylových skupín zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, napríklad metylové, etylové, propylové a butylové skupiny.

Výraz "alkenyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené uhlíkové reťazce, ktoré majú v reťazci jednu alebo viac dvojité väzby, konjugovaných alebo nekonjugovaných. Podobne výraz "alkinyl" znamená nerozvetvené alebo rozvetvené uhlíkové reťazce, ktoré majú v reťazci jednu alebo viac trojitých väzieb. Keď alkylový, alkenylový alebo alkinylový reťazec spája dve ďalšie premenné skupiny a je preto dvojväzbový, používajú sa výrazy alkylén, alkenylén a alkinylén.

Výraz "cykloalkyl" znamená nasýtený uhlíkový kruh s 3 až 6 uhlíkovými atómami, zatiaľ čo "cykloalkylén" znamená zodpovedajúci dvojväzbový kruh, v ktorom polohy pripojenia k ďalším skupinám zahŕňajú všetky možné polohové izoméry.

Výraz "halogén" sa vzťahuje na fluórové, chlórové, brómové a jódové radikály.

Výraz "aryl" znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl alebo indanyl.

Výraz "fenylén" znamená dvojväzbovú fenylovú skupinu, vrátane *orto*-, *meta*- a *para*- substitúcie.

Slovné spojenia v ktorých napríklad R , R^1 , R^2 a R^3 sa označujú ako "vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny substituentov" znamenajú, že R , R^1 , R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané, ale keď sa R , R^1 , R^2 a R^3 v molekule nachádzajú viac ako raz ako premenné, každý ich výskyt je tiež nezávisle vybraný z príslušných skupín (napríklad ak R je $-OR^6$, pričom R^6 je vodík, R^2 môže byť tiež $-OR^6$ pričom R^6 je napríklad nižší alkyl). Odborníkovi v danej oblasti je zrejmé, že veľkosť a podstata

uvedeného substituenta(substituentov) bude ovplyvňovať možný počet substituentov.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú najmenej jeden asymetrický uhlíkový atóm a preto všetky izoméry, vrátane enantiomérov, stereoizomérov, rotamérov, tautomérov a racemátov zlúčenín, ktoré majú vzorce I až XI (pokiaľ také izoméry existujú) sa zahŕňajú ako súčasť tohto vynálezu. Vynález zahŕňa D- a L-izoméry čisté alebo v zmesi, vrátane racemických zmesí. Izoméry možno pripraviť bežne používanými spôsobmi, alebo reakciou opticky čistých alebo opticky obohatených východiskových materiálov, alebo delením izomérov zlúčenín so vzorcom I až XI. Izoméry môžu zahŕňať tiež geometrické izoméry, napríklad v prítomnosti dvojitej väzby.

Odborníkom v danej oblasti je zrejmé, že u niektorých zlúčenín vzorcov I až XI bude mať jeden izomér väčšiu farmakologickú účinnosť ako iné izoméry.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu, ktoré majú aminoskupinu môžu tvoriť farmaceuticky prípustné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Príklady vhodných kyselín na tvorbu solí zahŕňajú kyselinu chlorovodíkovú, sírovú, fosforečnú, octovú, citrónovú, oxálovú, malónovú, salicylovú, jablčnú, fumárovú, jantárovú, askorbovú, maleínovú, metánsulfónovú a ďalšie minerálne a karboxylové kyseliny, ktoré sú v odbore známe. Soľ sa pripraví uvedením voľnej bázy do styku s dostatočným množstvom vyžadovanej kyseliny. Voľnú bázu možno regenerovať spracovaním soli so zriedeným vodným roztokom vhodnej zásady, ako je zriedený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Voľná báza sa odlišuje od svojej soli niektorými fyzikálnymi vlastnosťami ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale inak na účely tohto vynálezu sú soli ekvivalentné zodpovedajúcim voľným bázam.

Niektoré zlúčeniny z tohto vynálezu majú kyslý charakter (napríklad zlúčeniny s karboxylovou skupinou). Tieto zlúčeniny tvoria farmaceuticky prípustné soli s anorganickými a organickými zásadami. Príklady týchto solí sú sodné, draselné, vápenaté a hlinité soli a soli zlata a striebra. Vynález zahŕňa tiež soli tvorené s farmaceuticky prípustnými amínmi ako sú amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, *N*-metylglukamín a podobné.

Výraz "solvát" sa tu používa tak, že znamená molekulový alebo iónový komplex molekúl alebo iónov rozpúšťadla s rozpustenou látkou (napríklad s jednou alebo viac zlúčeninami vzorcov I až XI, s izomérmi zlúčenín vzorcov I až XI, alebo s prekursorami zlúčenín vzorcov I až XI). Príklady vhodných rozpúšťadiel zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, polárne, protické rozpúšťadlá ako je voda a/alebo alkoholy (napríklad metanol).

Výraz "prekursor" sa tu používa tak, že znamená zlúčeniny, ktoré sú prekursorami liečiv, ktoré po užití pacientom uvoľňujú liečivo *in vivo* niektorými chemickými alebo fyziologickými procesmi (napríklad prekursor vnesený do pH fyziologického prostredia alebo účinkom enzýmu sa mení na vyžadovanú formu liečiva).

Výhodné zlúčeniny vzorca I sú tie, v ktorých Ar^1 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, výhodnejšie $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^2 je výhodne fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, výhodnejšie $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 je výhodne R^5 -substituovaný fenyl, výhodnejšie $(4-R^5)$ -substituovaný fenyl. Keď Ar^1 je $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl, potom výhodné R^4 je halogén. Keď Ar^2 a Ar^3 sú R^4 - a R^5 -substituovaný fenyl, potom výhodné R^4 je halogén alebo $-OR^6$ a R^5 je výhodne $-OR^6$, pričom R^6 je nižší alkyl alebo vodík. Veľmi výhodné sú zlúčeniny v ktorých každé Ar^1 a Ar^2 je 4-fluórfenyl a Ar^3 je 4-hydroxyfenyl alebo 4-metoxyfenyl.

X, Y a Z sú každý výhodne $-CH_2-$. R^1 a R^3 sú každý výhodne vodík. R a R^2 sú výhodne $-OR^6$ pričom R^6 je vodík, alebo skupina, ktorá je ľahko metabolizovateľná na hydroxyl (ako sú skupiny $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$, určené hore).

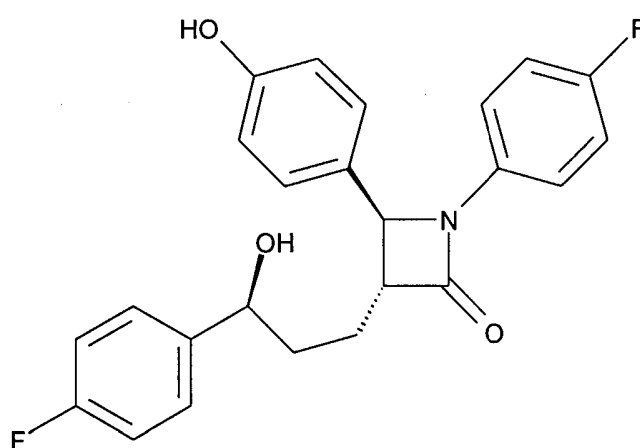
Súčet m, n, p, q a r je výhodne 2, 3 alebo 4, výhodnejšie 3. Výhodné sú zlúčeniny, v ktorých m, n a r sú každé nula, q je 1 a p je 2.

Výhodné sú tiež zlúčeniny vzorca I, v ktorých p, q a n sú každý nula, r je 1 a m je 2 alebo 3. Výhodnejšie sú zlúčeniny, v ktorých m, n a r sú každé nula, q je 1, p je 2, Z je $-CH_2-$ a R je $-OR^6$, najmä keď R^6 je vodík.

Výhodné sú tiež zlúčeniny vzorca I, v ktorých p, q a n sú každý nula, r je 1, m je 2, X je $-CH_2-$ a R^2 je $-OR^6$, najmä keď R^6 je vodík.

Ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca I je skupina, v ktorej Ar^1 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl. Výhodné sú tiež zlúčeniny v ktorých Ar^1 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl, a súčet m, n, p, q a r je 2, 3 alebo 4, výhodnejšie 3. Viac výhodné sú zlúčeniny, v ktorých Ar^1 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 je fenyl alebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl, a v ktorých m, n a r sú každý nula, q je 1 a p je 2, alebo v ktorých p, q a n sú každý nula, r je 1 a m je 2 alebo 3.

Vo výhodnom uskutočnení, sterolový inhibítor všeobecného vzorca I, vhodný do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu má vzorec II (ezetimib):



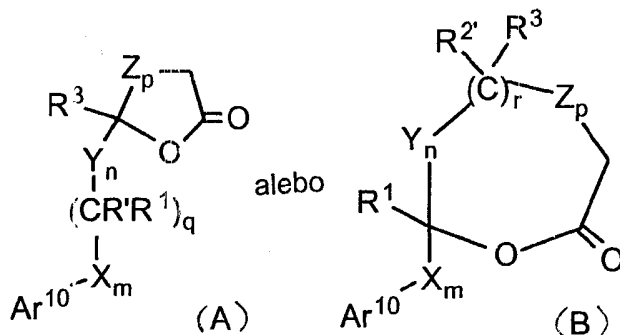
(II)

výhodné uskutočnenie sa ďalej týka farmaceuticky prípustných solí alebo solvátov zlúčenín vzorca II, alebo prekursorov zlúčenín vzorca II, alebo solí a solvátov prekursorov zlúčenín vzorca II.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno pripraviť rôznymi spôsobmi, ktoré sú známe odborníkom v tejto oblasti; napríklad spôsobmi, ktoré sa opisujú v patentoch US 5 631 365, 5 767 115, 5 846 966, 6 207 822; v prihláške patentu US 60/279 288 z 28. marca 2001 a v PCT patentovej prihláške WO 93/02 048; každý z uvedených

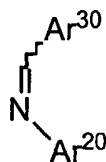
sa tu zahŕňa týmto odkazom; alebo spôsobmi uvedenými ďalej. Vhodné zlúčeniny vzorca I možno pripraviť spôsobom, ktorý zahŕňa syntézne kroky:

(a) reakciu laktónu vzorca A alebo B so silnou zásadou:



v ktorom R' a R^{2'} sú R a R², alebo vhodne chránené hydroxylové skupiny; Ar¹⁰ je Ar¹, vhodne chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl; a ostatné premenné sú určené vo vzorci I za predpokladu, keď n a r v laktóne vzorca B je každé nula, potom p je 1 až 4;

(b) reakciu produktu z kroku (a) s imínom vzorca:



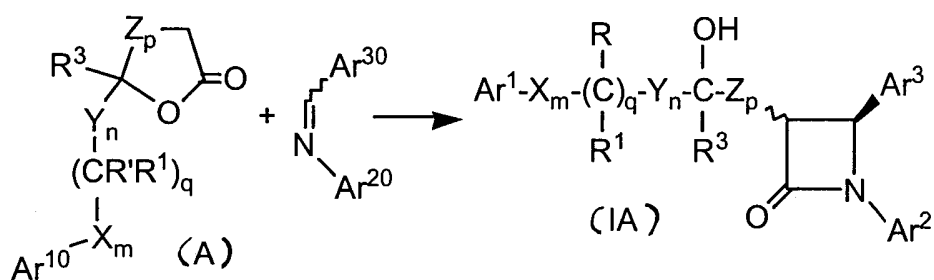
v ktorom Ar²⁰ je Ar², vhodne substituovaný chránený hydroxy-substituovaný aryl, alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl; a Ar³⁰ je Ar³, vhodne substituovaný chránený hydroxy-substituovaný aryl alebo vhodne chránený amino-substituovaný aryl;

(c) ukončenie reakcie kyselinou;

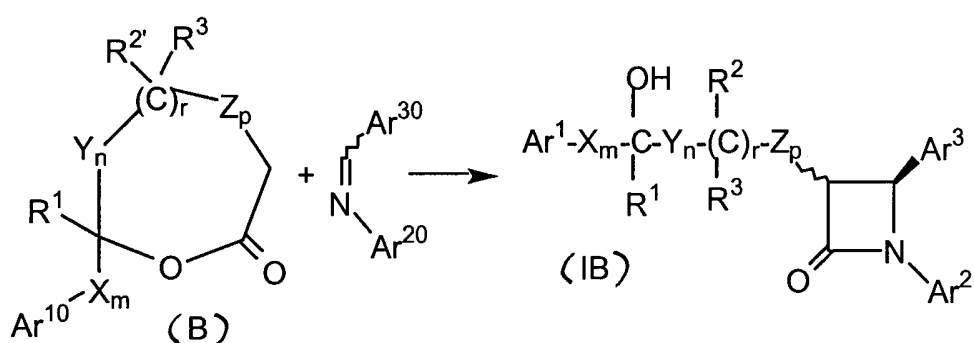
(d) ochranné skupiny z R', R^{2'}, Ar¹⁰, Ar²⁰ a Ar³⁰ možno odstrániť (ak sú prítomné); a

(e) možná je aj funkcionizácia hydroxy- a aminosubstituentov na R, R², Ar¹, Ar² a Ar³.

Použitím hore uvedených laktónov sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IA a IB nasledujúcou reakciou:

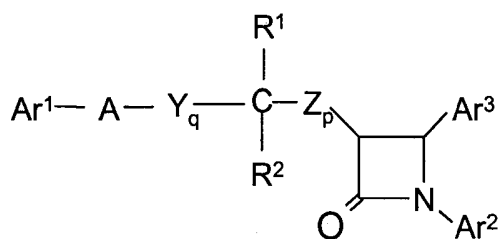


pričom premenné substituenty sú určené hore; a



pričom premenné substituenty sú určené hore.

Alternatívne inhibítory absorpcie sterolu, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu majú všeobecný vzorec III



(III)

alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca III, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca III alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca III, alebo prekurzory zlúčenín všeobecného vzorca III alebo izomérov, soli alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca III, pričom vo všeobecnom vzorci III:

Ar^1 je R^3 -substituovaný aryl;

Ar^2 je R^4 -substituovaný aryl;

Ar^3 je R^5 -substituovaný aryl;

Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nižší alkyl})-$;

A je vybrané z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^2 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl a aryl; alebo R^1 a R^2 spolu sú $=\text{O}$;

q je 1, 2 alebo 3;

p je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

R^5 sú 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -nižší alkyl, $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -aryl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, *o*-halogén, *m*-halogén, *o*-nižší alkyl, *m*-nižší alkyl, $-(\text{nižší alkylén})-\text{COOR}^6$, a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^3 a R^4 sú nezávisle 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^5 , vodík, *p*-nižší alkyl, aryl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ a *p*-halogén;

R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, aryl a arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl; a R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I zahŕňajú zlúčeniny, v ktorých Ar^1 je R^3 -substituovaný fenyl, najmä $(4-\text{R}^3)$ -substituovaný fenyl. Ar^2 je výhodne R^4 -substituovaný fenyl, najmä $(4-\text{R}^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 je výhodne R^5 -substituovaný fenyl, najmä $(4-\text{R}^5)$ -substituovaný fenyl. Výhodná je mono-substitúcia každého z Ar^1 , Ar^2 a Ar^3 .

Y a Z sú výhodne každý $-\text{CH}_2-$. R^2 je výhodne vodík. R^1 je výhodne $-\text{OR}^6$, kde R^6 je vodík, alebo skupina ľahko metabolizovateľná na hydroxyl (ako je $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, určené hore). Výhodné sú tiež zlúčeniny, v ktorých R^1 a R^2 spolu sú $=\text{O}$.

Súčet q a p je výhodne 1 alebo 2, výhodnejšie 1. Výhodné sú zlúčeniny v ktorých p je nula a q je 1. Výhodnejšie sú zlúčeniny, v ktorých p je nula, q je 1, Y je $-\text{CH}_2-$ a R^1 je $-\text{OR}^6$, najmä keď R^6 je vodík.

Ďalšia skupina výhodných zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých Ar^1 je R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl.

Výhodné sú tiež zlúčeniny, v ktorých Ar^1 je R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4 -substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl, a súčet p a q je 1 alebo 2, najmä 1. Výhodnejšie sú zlúčeniny, v ktorých Ar^1 je R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 je R^4 -substituovaný fenyl, Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl, p je nula a q je 1.

A je výhodne $-\text{O}-$.

R^3 je výhodne $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -aryl, NO_2 alebo halogén. Výhodnejšie určenie pre R^3 je halogén, najmä fluór alebo chlór.

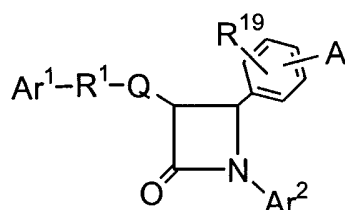
R^4 je výhodne vodík, nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, COR^6 alebo halogén, kde R^6 a R^7 sú výhodne nezávisle vodík alebo nižší alkyl, a R^9 je výhodne nižší alkyl. Výhodnejšie určenie pre R^4 je vodík alebo halogén, najmä fluór alebo chlór.

R^5 je výhodne $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{nižší alkylén})-\text{COOR}^6$ alebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, pričom R^6 a R^7 sú výhodne, vzájomne nezávisle vodík alebo nižší alkyl, a R^9 je výhodne nižší alkyl. Výhodnejšie určenie pre R^5 je $-\text{OR}^6$, $-(\text{nižší alkylén})-\text{COOR}^6$ alebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, pričom R^6 je výhodne vodík alebo nižší alkyl.

Spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III sú v danej oblasti techniky známe. Príklady vhodných spôsobov, ktoré ale neobmedzujú podstatu alebo rozsah

tohto vynálezu, sú zverejnené v patente US 5 688 990, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

V ďalšom uskutočnení majú inhibítory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu všeobecný vzorec IV:



(IV)

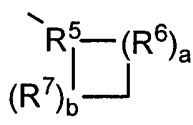
alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca IV, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca IV alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca IV, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca IV alebo izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca IV, pričom vo vzorci IV:

A je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R²-substituovaný heterocykloalkyl, R²-substituovaný heteroaryl, R²-substituovaný benzokondenzovaný heterocykloalkyl, a R²-substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl;

Ar¹ je aryl alebo R³-substituovaný aryl;

Ar² je aryl alebo R⁴-substituovaný aryl;

Q je väzba, alebo tvorí s uhlíkom v polohe 3 kruhu azetidinónu spiroskupinu



a

R¹ je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

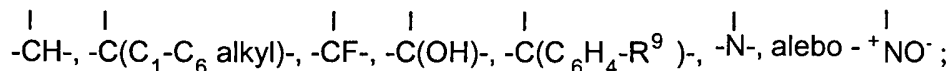
-(CH₂)_q-, pričom q je 2 až 6, za predpokladu, keď Q tvorí spirokruh, q môže byť tiež nula alebo 1;

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, pričom G je -O-, -C(O)-, fenylén, -NR⁸- alebo -S(O)₀₋₂-, e je 0 až 5 a r je 0 až 5 za predpokladu, že súčet e a r je 1 až 6;

-(C₂-C₆ alkenylén)-; a

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 cykloalkylén, f je 1 až 5 a g je 0 až 5 za predpokladu, že súčet f a g je 1 až 6;

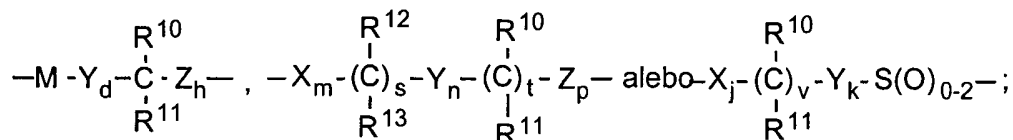
R^5 je vybrané z:



R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$, $-CH=CH-$ a $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; alebo R^5 spolu so susedným R^6 , alebo R^5 spolu so susedným R^7 , tvoria skupinu $-CH=CH-$ alebo $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že obidva nie sú nula; za predpokladu, že R^6 je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, potom a je 1; za predpokladu, že R^7 je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, potom b je 1; za predpokladu že a je 2 alebo 3, potom substituenty R^6 môžu byť rovnaké alebo rôzne; a za predpokladu že b je 2 alebo 3, potom substituenty R^7 môžu byť rovnaké alebo rôzne;

a keď Q je väzba, potom R^1 môže byť vybrané tiež z:



kde M je $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$;

X, Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ a $-C(\text{di-}(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$;

R^{10} a R^{12} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O-(CO)OR^{16}$ a $-O(CO)NR^{14}R^{15}$;

R^{11} a R^{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$ a aryl; alebo R^{10} a R^{11} spolu sú $=O$, alebo R^{12} a R^{13} spolu sú $=O$;

d je 1, 2 alebo 3;

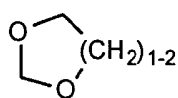
h je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

s je 0 alebo 1; t je 0 alebo 1; m, n a p sú nezávisle 0 až 4; za predpokladu, že najmenej jeden z s a t je 1, súčet m, n, p, s a t je 1 až 6; za predpokladu, že p je 0 a t je 1, súčet m, s a n je 1 až 5; a za predpokladu, že p je 0 a s je 1, potom súčet m, t a n je 1 až 5;

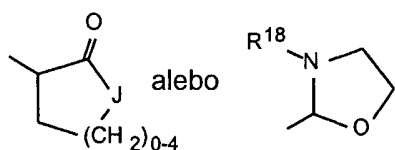
v je 0 alebo 1;

j a k sú nezávisle 1 až 5, ak súčet j, k a v je 1 až 5;

R^2 znamená 1 až 3 substituenty na uhlíkových atómoch kruhu, vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkinyl, (C_3-C_6) -cykloalkyl, (C_3-C_6) cykloalkenyl, R^{17} -substituovaný aryl, R^{17} -substituovaný benzyl, R^{17} -substituovaný benzyloxy, R^{17} -substituovaný aryloxy, halogén, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6 \text{ alkylén})-$, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6 \text{ alkylén})-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alkoxy, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, $-NO_2$, $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ a $-(C_1-C_6 \text{ alkylén})COOR^{14}$; pričom R^2 je substituent na heterocyklickom kruhu, R^2 je určené rovnako ako hore, alebo je $=O$ alebo



; a keď R^2 je substituent na substituovateľnom atóme dusíka v kruhu, potom R^2 znamená vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylkarbonyl, arylkarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



v ktorom J je $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}$ - alebo $-CH_2-$;

R^3 a R^4 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2N-$

$R^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylén})-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén;

R^8 je vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ alebo $-COOR^{14}$;

R^9 a R^{17} vzájomne nezávisle znamenajú 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané zo skupiny substituentov, ktorá zahŕňa vodík, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH a halogén;

R^{14} a R^{15} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C_1-C_6) alkyl, aryl a arylom substituovaný (C_1-C_6) alkyl;

R^{16} je (C_1-C_6) alkyl, aryl alebo R^{17} -substituovaný aryl;

R^{18} je vodík alebo (C_1-C_6) alkyl; a

R^{19} je vodík, hydroxy alebo (C_1-C_6) alkoxy.

"A" vo všeobecnom vzorci IV hore, je výhodne R^2 -substituovaný, 6-členný heterocykloalkylový kruh, obsahujúci 1 alebo 2 atómy dusíka. Výhodné heterocykloalkylové kruhy sú piperidinylové, piperazinylové a morfolinylové skupiny. Je výhodné, ak kruh "A" je spojený s fenylovým kruhom cez atóm dusíka. Výhodné substituenty R^2 sú vodík a nižší alkyl. R^{19} je výhodne vodík.

Ar^2 je výhodne fenyl alebo R^4 -fenyl, najmä $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Výhodné určenia pre R^4 sú nižší alkoxy, najmä metoxy, halogén, najmä fluór.

Ar^1 je výhodne fenyl alebo R^3 -substituovaný fenyl, najmä $(4-R^3)$ -substituovaný fenyl.

Niekoľko výhodných určení pre kombináciu premenných $-R^1-Q-$:

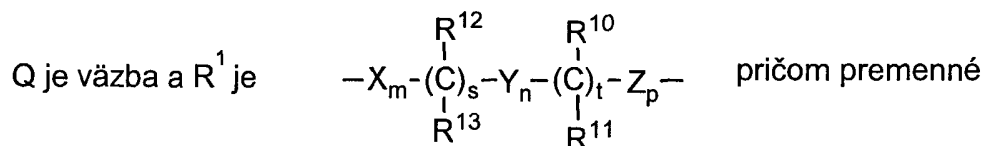
Q je a väzba a R^1 je nižší alkylén, výhodne propylén;

Q je spiroskupina, ako je určená hore, pričom R^6 a R^7 sú výhodne každý

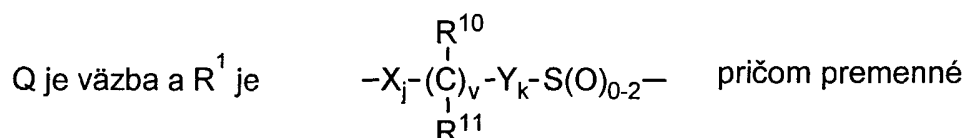
etylén a R^5 je $-CH-$ alebo $-C(OH)-$;

Q je väzba a R^1 je $-M-Y_d-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{C}}-Z_h-$ pričom premenné

sú zvolené tak, že R^1 je $-O-CH_2-CH(OH)-$;



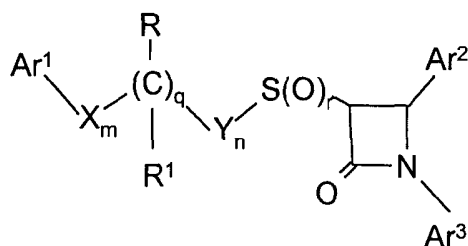
sú zvolené tak, že R^1 je $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; a



sú zvolené tak, že R^1 je $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

Spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca IV sú v danej oblasti techniky známe. Príklady vhodných spôsobov, ktoré ale neobmedzujú podstatu alebo rozsah tohto vynálezu, sú zverejnené v patente US 5 656 624, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

V ďalšom uskutočnení majú inhibítory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu všeobecný vzorec V:



(V)

alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca V, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca V alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca V, alebo prekurzory zlúčenín všeobecného vzorca V alebo izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca V, pričom vo vzorci V:

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

Ar^2 je aryl alebo R^4 -substituovaný aryl;

Ar^3 je aryl alebo R^5 -substituovaný aryl;

X a Y sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nížší alkyl})-$;

R je $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ alebo $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$; R^1 je vodík, nižší alkyl alebo aryl; alebo R a R^1 spolu sú $=\text{O}$;

q je 0 alebo 1;

r je 0, 1 alebo 2;

m a n sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, za predpokladu, že súčet m, n a q je 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R^4 znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{nižší alkylén})\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

R^5 znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogén, $-(\text{nižší alkylén})\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$;

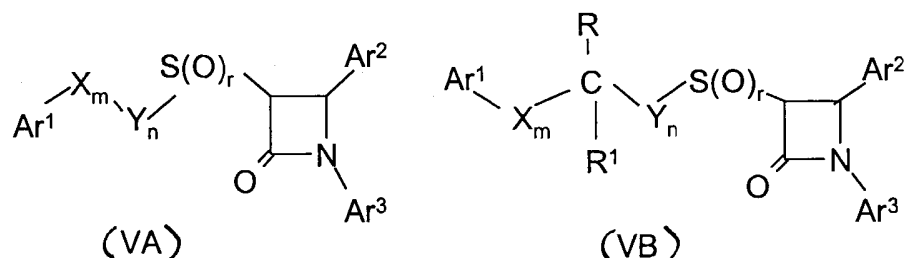
R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, aryl a arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl;

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl; a

R^{10} je 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a halogén.

V rámci skupiny zlúčenín všeobecného vzorca V sú zahrnuté dve výhodné štruktúry.

Vo vzorci VA je $q = 0$ a vo vzorci VB je $q = 1$ a ostatné premenné sú určené ako hore.



R^4 , R^5 a R^{10} sú každé výhodne nezávisle vybrané 1 až 3 substituenty, ako bolo uvedené hore. Výhodné sú zlúčeniny vzorca V, v ktorých Ar^1 je fenyl, R^{10} -substituovaný fenyl alebo tienyl, najmä $(4-R^{10})$ -substituovaný fenyl alebo tienyl. Ar^2 je výhodne R^4 -substituovaný fenyl, najmä $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 je výhodne fenyl alebo R^5 -substituovaný fenyl, najmä $(4-R^5)$ -substituovaný fenyl. Keď Ar^1 je R^{10} -substituovaný fenyl, potom R^{10} je výhodne halogén, najmä fluór. Keď Ar^2 je R^4 -substituovaný fenyl, potom R^4 je výhodne $-OR^6$, najmä keď R^6 je vodík alebo nižší alkyl. Keď Ar^3 je R^5 -substituovaný fenyl, potom R^5 je výhodne halogén, najmä fluór. Výhodné sú najmä zlúčeniny vzorca V, v ktorých Ar^1 je fenyl, 4-fluórfenyl alebo tienyl, Ar^2 je 4-(alkoxy alebo hydroxy)fenyl a Ar^3 je fenyl alebo 4-fluórfenyl.

X a Y sú každý výhodne $-CH_2-$. Súčet m, n a q je výhodne 2, 3 alebo 4, výhodnejšie 2. Keď q je 1, n je potom výhodne 1 až 5.

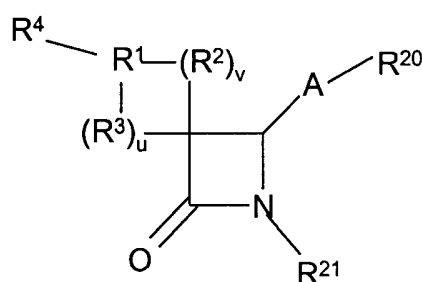
Výhodnosť pre X, Y, Ar^1 , Ar^2 a Ar^3 je rovnaká ako vo vzorci VA, tak aj VB.

V zlúčeninách vzorca VA je súčet m a n výhodne 2, 3 alebo 4, výhodnejšie 2. Výhodné sú tiež zlúčeniny, v ktorých súčet m a n je 2, a r je 0 alebo 1.

V zlúčeninách vzorca VB je výhodný súčet m a n rovný 1, 2 alebo 3, výhodnejšie 1. Výhodné sú najmä zlúčeniny, v ktorých m je nula a n je 1. R^1 je výhodne vodík a R je výhodne $-OR^6$, kde R^6 je vodík, alebo ľahko metabolizovateľná skupina na hydroxyl (ako je $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$, určené hore), alebo R a R^1 spolu tvoria skupinu $=O$.

Spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca V sú v danej oblasti techniky známe. Príklady vhodných spôsobov, ktoré ale neobmedzujú podstatu alebo rozsah tohto vynálezu, sú zverejnené v patente US 5 624 920, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

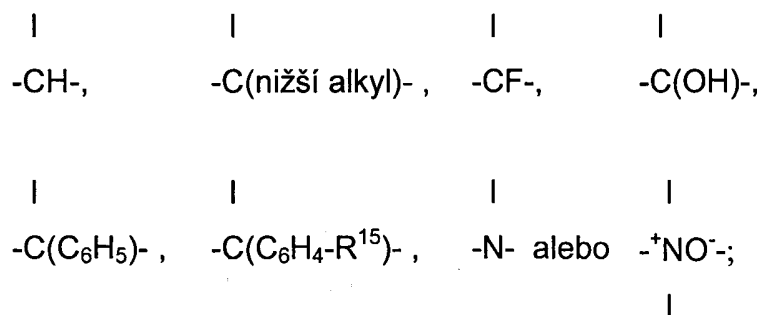
V ďalšom uskutočnení majú inhibítory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu všeobecný vzorec VI:



(VI)

alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca VI, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VI alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca VI, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca VI alebo izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca VI, pričom vo vzorci VI:

R¹ je



R² a R³ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej: -CH₂-, -CH(nižší alkyl)-, -C(di-nižší alkyl)-, -CH=CH- a -C(nižší alkyl)=CH-; alebo R¹ spolu so susedným R², alebo R¹ spolu so susedným R³, tvoria skupinu -CH=CH- alebo -CH=C(nižší alkyl)-; u a v sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že obidva nie sú nula; za predpokladu, keď R² je -CH=CH- alebo -C(nižší alkyl)=CH-, potom v je 1; za

predpokladu, keď R^3 je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$, potom u je 1; za predpokladu, keď v je 2 alebo 3, potom substituenty R^2 môžu byť rovnaké alebo rôzne; a za predpokladu, že u je 2 alebo 3, substituenty R^3 môžu byť rovnaké alebo rôzne;

R^4 je vybrané z:

$\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, pričom m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, pričom q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, pričom Z je $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenylen, $-\text{N}(\text{R}^8)-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_0-2-$, e je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5 a r je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, za predpokladu, že súčet e a r je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$;

$\text{B}-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienylén})-$;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$, pričom Z je určené hore, a kde t je 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že súčet t a počtu uhlíkových atómov v alkenylénovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 cykloalkylén, f je 1, 2, 3, 4 alebo 5 a g je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, za predpokladu, že súčet f a g je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

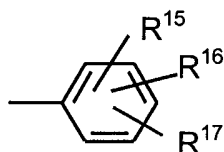
$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$ alebo $\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-\text{V}-(\text{CH}_2)_t-$, pričom V a t sú určené hore, za predpokladu, že súčet t a počtu uhlíkových atómov v alkenylénovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_a-\text{Z}-(\text{CH}_2)_b-\text{V}-(\text{CH}_2)_d-$, pričom Z a V sú určené hore a a , b a d sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6, za predpokladu, že súčet a , b a d je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo

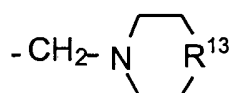
$\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, pričom T je cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka a s je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo

R^1 a R^4 spolu tvoria skupinu $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$;

B je vybrané z indanyl, indenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, heteroaryl alebo W -substituovaný heteroaryl, pričom heteroaryl je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl a furanyl, a v dusík-obsahujúcich heteroarylových skupinách ich N -oxidy, alebo



W znamená 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxy-karbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)-nižší alkyl, nižší alkándioyl, nižší alkyl-nižší-alkándioyl, alyloxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R^7 -benzyl, benzyloxy, R^7 -benzyloxy, fenoxý, R^7 -fenoxý, dioxolanyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -nižší alkylén-, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -nižší alkylényloxy-, $-\text{OH}$, -halogén, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{R}^{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}^{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^8$, *terc*-butyldimetyl-silyloxymetyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CON}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}^{12}$, -nižší alkylén- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})(\text{nižší alkylényloxy})-$, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})(\text{nižší alkylényloxy})-$ a



na substituúciu uhlíkových atómov tvoriacich kruh, a substituenty na substituované dusíkové atómy heteroarylového kruhu, ak je prítomný, sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OH}$, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -nižší alkylén-, $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ -nižší alkylényloxy-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ a 2-(trimetylsilyl)-etoxymetyl;

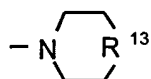
R^7 znamená 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OH}$, a halogén;

R^8 a R^9 sú nezávisle H alebo nižší alkyl;

R^{10} je vybrané zo skupín nižší alkyl, fenyl, R^7 -fenyl, benzyl alebo R^7 -benzyl;

R^{11} je vybrané z OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R^7 -fenyl alebo R^7 -benzyl;

R^{12} je vybrané z H, $-\text{OH}$, alkoxy, fenoxý, benzyloxy,



$-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, nižší alkyl, fenyl alebo R^7 -fenyl;

R^{13} je vybrané z $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{nižší alkyl})-$ alebo $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19}$;

R^{15} , R^{16} a R^{17} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a skupiny určené pre W; alebo R^{15} je vodík a R^{16} a R^{17} spolu s príslušnými atómami uhlíka, ku ktorým sú viazané tvoria dioxolanylový kruh;

R^{19} je H, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl-nižší alkyl; a

R^{20} a R^{21} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydro-naftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, benzokondenzovaný heteroaryl, W-substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl a cyklopropyl, pričom heteroaryl je určený hore.

Jedna skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca VI je skupina, v ktorej R^{21} je vybrané zo skupín fenyl, W-substituovaný fenyl, indanyl, benzofuranyl, benzo-dioxolyl, tetrahydronaftyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, chinolyl alebo cyklopropyl,

kde W je nižší alkyl, nižší alkoxy, -OH, halogén, $-N(R^8)(R^9)$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, NO_2 , -CN, $-N_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ -(nižší alkyl), $-COOR^{19}$, $-CON(R^8)(R^9)$, $-COR^{12}$, fenoxo, benzyloxy, $-OCF_3$, $-CH=C(O)R^{12}$ alebo *terc*-butyldimetylsilyloxy-, pričom R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} a R^{19} sú určené ako vo vzorci IV. Ak W sú 2 alebo 3 substituenty, tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rozdielne.

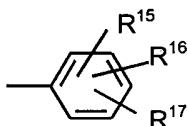
Ďalšia skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca VI sú zlúčeniny, v ktorých R^{20} je fenyl alebo W-substituovaný fenyl, pričom výhodné skupiny W sú rovnako určené ako hore pri určení výhodných skupín pre R^{21} .

Výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca VI, v ktorých R^{20} je fenyl alebo W-substituovaný fenyl a R^{21} je fenyl, W-substituovaný fenyl, indanyl, benzo-furanyl, benzodioxolyl, tetrahydronaftyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, chinolyl alebo cyklopropyl; W je nižší alkyl, nižší alkoxy, -OH, halogén, $-N(R^8)(R^9)$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ -(nižší alkyl), $-COOR^{19}$, $-CON(R^8)(R^9)$, $-COR^{12}$, fenoxo, benzyloxy, $-CH=CHC(O)R^{12}$, $-OCF_3$ alebo *terc*-butyldimetylsilyl-oxy, pričom keď W znamená 2 alebo 3 substituenty, uvedené substituenty môžu byť rovnaké alebo rozdielne a pričom R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} a R^{19} sú určené ako vo vzorci VI.

Výhodné sú tiež zlúčeniny vzorca VI v ktorých R^1 je $\overset{|}{-CH-}$ alebo $\overset{|}{-C(OH)-}$.

Ďalšia skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca VI sú zlúčeniny, v ktorých R^2 a R^3 sú každý $-CH_2-$ a súčet u a v je 2, 3 alebo 4, pričom výhodnejšie je, keď $u = v = 2$.

R^4 je výhodne $B-(CH_2)_q-$ alebo $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde B , Z , q , e a r sú určené hore.



B je výhodne

pričom R^{16} a R^{17} sú každý vodík a kde R^{15} je výhodne H , $-OH$, nižší alkoxy, najmä metoxy, alebo halogén, najmä chlór.

Výhodné Z je $-O-$, e je 0, a r je 0.

Výhodné q je 0 až 2.

R^{20} je výhodne fenyl alebo W -substituovaný fenyl.

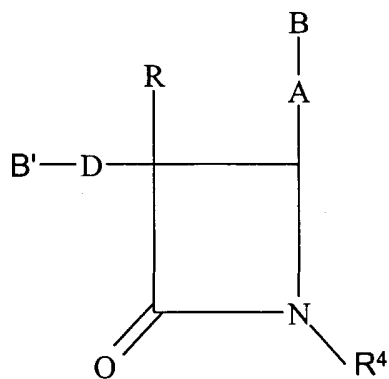
Výhodné W substituenty pre R^{20} sú nižší alkoxy, najmä metoxy a etoxy, $-OH$, a $-C(O)R^{12}$, pričom R^{12} je výhodne nižší alkoxy.

Výhodné R^{21} je vybrané zo skupín fenyl, nižší alkoxy-substituovaný fenyl a F -fenyl.

Veľmi výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca VI, v ktorých R^1 je $-\overset{|}{\underset{|}{C}}H-$, alebo $-\overset{|}{\underset{|}{C}}(OH)-$, R^2 a R^3 sú každý $-CH_2-$, $u = v = 2$, R^4 je $B-(CH_2)_q-$, pričom B je fenyl alebo fenyl substituovaný nižším alkoxy alebo chlór, q je 0 až 2, R^{20} je fenyl, OH -fenyl, nižším alkoxydom substituovaný fenyl alebo nižším alkoxykarbonylom substituovaný fenyl, a R^{21} je fenyl, nižším alkoxydom substituovaný fenyl alebo F -fenyl.

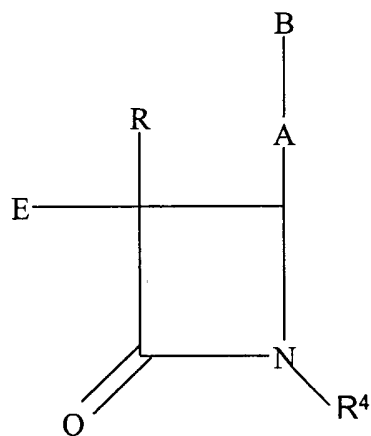
Spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca VI sú v danej oblasti techniky známe. Príklady vhodných spôsobov, ktoré ale neobmedzujú podstatu alebo rozsah tohto vynálezu, sú zverejnené v patente US 5 698 548, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

V ďalšom uskutočnení majú inhibítory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu, vzorec VIIA a VIIB:



(VIIA)

a

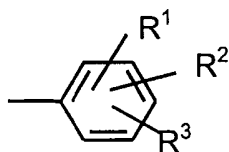


(VIIB)

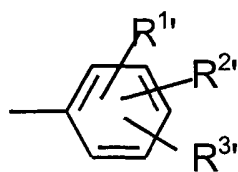
alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca VII, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VII alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca VII, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca VII alebo prekursorov izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín všeobecného vzorca VII, pričom vo vzorcoch VIIA a VIIB:

A je -CH=CH-, -C≡C- alebo -(CH₂)_p-, pričom p je 0, 1 alebo 2;

B je



B' je



D je $-(CH_2)_mC(O)-$ alebo $-(CH_2)_q-$, pričom m je 1, 2, 3 alebo 4 a q je 2, 3 alebo 4;

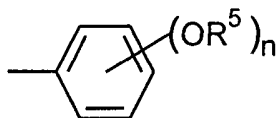
E je C_{10} až C_{20} alkyl alebo $-C(O)-(C_9 \text{ to } C_{19})\text{-alkyl}$, pričom alkyl je nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený, alebo obsahuje jednu alebo viac dvojitých väzieb;

R je vodík, C_1 - C_{15} alkyl, pričom alkyl je nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený, alebo obsahuje jednu alebo viac dvojitých väzieb;

alebo $B-(CH_2)_r-$, pričom r je 0, 1, 2, alebo 3;

R^1 , R^2 , R^3 , R^1 , R^2 , a R^3 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, karboxy, NO_2 , NH_2 , OH , halogén, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino, $-NHC(O)OR^5$, R^6O_2SNH- a $-S(O)_2NH_2$;

R^4 je



pričom n je 0, 1, 2 alebo 3;

R^5 je nižší alkyl; a

R^6 je OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl alebo substituovaný fenyl, pričom substituentami sú 1 až 3 skupiny nezávisle vybrané zo skupiny zlúčenín, zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, karboxy, NO_2 , NH_2 , OH , halogén, nižší alkylamino a di-nižší alkylamino.

Výhodné sú zlúčeniny vzorca VIIA, v ktorých R je vodík, nasýtený alebo mononenasýtený C_1 - C_{10} alkyl alebo fenyl. Ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIA sú zlúčeniny, v ktorých D je propyl (napríklad $-(CH_2)_q-$ a q je 3. Tretia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIA sú zlúčeniny, v ktorých R^4 je *p*-metoxyfenyl alebo 2,4,6-trimetoxyfenyl. Ešte ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIA sú zlúčeniny, v ktorých A je etylén alebo väzba (napríklad $-(CH_2)_p-$ pričom p je

nula). R^1 , R^2 , a R^3 sú každý výhodne vodík, a R^1 je výhodne vodík, hydroxy, nitro, nižší alkoxy, amino alebo *tert*-butoxykarbonyl-amino a R^2 a R^3 sú každý vodík.

Výhodnejšie sú zlúčeniny vzorca VIIA, v ktorých R^1 , R^2 , a R^3 sú každý vodík; R^1 je vodík, hydroxy, nitro, nižší alkoxy, amino alebo *tert*-butoxykarbonyl-amino a R^2 a R^3 sú každý vodík; R je vodík, etyl alebo fenyl; D je propyl; R^4 je *p*-metoxyfenyl alebo 2,4,6-trimetoxyfenyl; a A je etylén alebo väzba.

Výhodné zlúčeniny vzorca VIIA, v ktorých B' je fenyl, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

D	R	A	B	R^4
-(CH ₂) ₃ -	H	---	<i>p</i> -MeO-fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-CH ₂ C(O)-	fenyl	---	fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	<i>p</i> -OH-fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	etylén	<i>p</i> -MeO-fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	3-MeO-fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	etyl	---	fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	fenyl	---	fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	etyl	---	fenyl	2,4,6-tri-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	metyl	---	fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	<i>p</i> -NH ₂ -fenyl	<i>p</i> -MeO-fenyl

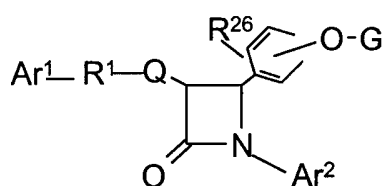
Prvá z uvedených zlúčenín v tabuľke, ktorá má absolútnu stereochémiu (3*R*,4*S*), je výhodnejšia.

Výhodné zlúčeniny vzorca VIIB sú tie, v ktorých R je vodík, metyl, etyl, fenyl alebo fenylpropyl. Ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIB sú zlúčeniny, v ktorých R^4 je *p*-metoxyfenyl alebo 2,4,6-trimetoxyfenyl. Ešte ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIB sú zlúčeniny, v ktorých A je etylén alebo väzba. Ešte ďalšia skupina výhodných zlúčenín vzorca VIIB sú zlúčeniny, v ktorých E je decyl, oleoyl alebo 7-*Z*-hexadecenyl. Výhodné je, ak R^1 , R^2 a R^3 je každé vodík.

Výhodnejšie zlúčeniny vzorca VIIB sú tie, v ktorých R je vodík, metyl, etyl, fenyl alebo fenylpropyl; R^4 je *p*-metoxyfenyl alebo 2,4,6-trimetoxyfenyl; A je etylén alebo väzba; E je decyl, oleoyl alebo 7-Z-hexadecenyl; a R^1 , R^2 a R^3 je každé vodík.

Výhodná zlúčenina vzorca VIIB je taká, v ktorej E je decyl, R je vodík, B-A je fenyl a R^4 je *p*-metoxyfenyl.

V ďalšom uskutočnení majú inhibítory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu, všeobecný vzorec VIII

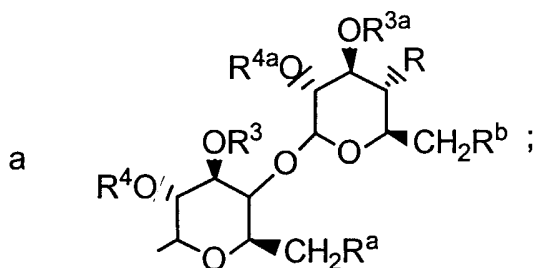
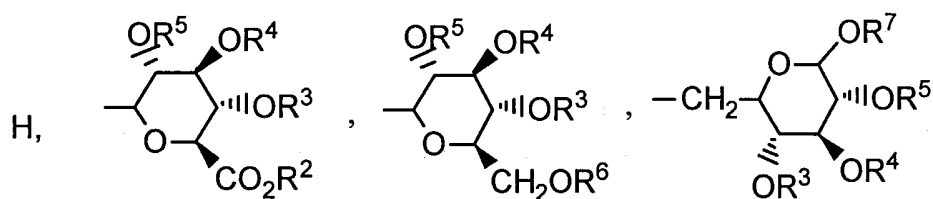


(VIII)

alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca VIII, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VIII alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca VIII, alebo prekurzory zlúčenín všeobecného vzorca VIII alebo izoméry, solí alebo solváty prekurzorov zlúčenín všeobecného vzorca VIII, pričom vo vzorcoch VIII:

R^{26} je H alebo OG^1 ;

G a G^1 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej



za predpokladu, že R^{26} je H alebo OH, G nie je H;

kde R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, -OH, halogén, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy alebo -W- R^{30} ;

W je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- a -O-C(S)-N(R^{31})-;

R^2 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C₁-C₆)alkyl, aryl a aryl(C₁-C₆)alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl a -C(O)aryl;

R^{30} je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný-T-(C₁-C₆)alkyl, R^{32} -substituovaný-(C₂-C₄)alkenyl, R^{32} -substituovaný-(C₁-C₆)alkyl, R^{32} -substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R^{31} je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a (C₁-C₄)alkyl;

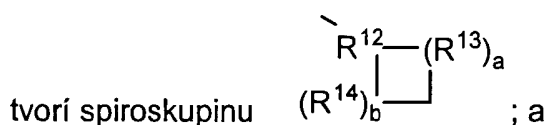
T je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej fenyl, furyl, tienyl, pyrolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, benzotiazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl;

R^{32} znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, (C)alkyl, -OH, fenoxo, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy a pyrrolidinyalkarbonyl; alebo R^{32} je kovalentná väzba a R^{31} , s dusíkom ku ktorému je viazaný a s R^{32} tvorí skupinu pyrrolidinyl, piperidinyl, N-metyl-piperazinyl, indolinyl alebo morfolinyl, alebo skupinu (C₁-C₄)alkoxykarbonyl-substituovaný pyrrolidinyl, piperidinyl, N-metyl-piperazinyl, indolinyl alebo morfolinyl;

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

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

Q je väzba, alebo s uhlíkovým atómom kruhu v polohe 3 azetidínóu,



R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

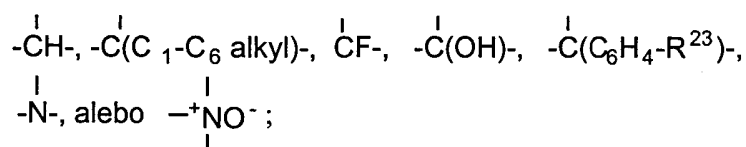
$-(CH_2)_q-$, pričom q je 2 až 6, s výhradou, keď Q tvorí spiro-kruh, q môže byť aj 0 alebo 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, kde E je $-O-$, $-C(O)-$, fenylén, $-NR^{22}-$ alebo $-S(O)_{0-2}-$, e je 0 až 5 a r je 0 až 5, za predpokladu, že súčet e a r je 1 až 6;

$-(C_2-C_6)$ alkenylén-; a

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 -cykloalkylén, f je 1 až 5 a g je 0 až 5, za predpokladu, že súčet f a g je 1 až 6;

R^{12} je



R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{---C}_6 \text{ alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1\text{---C}_6) \text{ alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{C}(\text{C}_1\text{---C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$; alebo R^{12} spolu s príslušným R^{13} , alebo R^{12} spolu s príslušným R^{14} tvorí $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1\text{---C}_6 \text{ alkyl})-$ skupinu;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, s výhradou, že obidva nie sú nula;

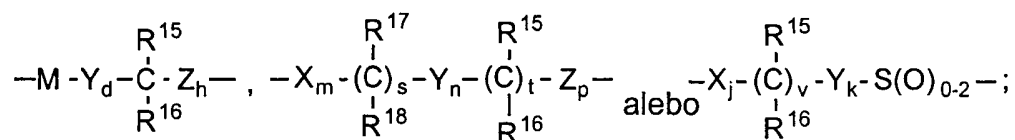
s výhradou, keď R^{13} je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{C}_1\text{---C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, a je 1;

s výhradou, keď R^{14} je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{C}_1\text{---C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, b je 1;

s výhradou, keď a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo rôzne; a

s výhradou, keď b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo rôzne;

a keď Q je väzba, R^1 môže byť tiež:



M je $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$;

X , Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1\text{---C}_6)$ -alkyl- a $-\text{C}(\text{di}-(\text{C}_1\text{---C}_6)\text{alkyl})-$;

R^{10} a R^{11} znamenajú 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}-SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylén})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén;

R^{15} a R^{17} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej: $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$ a $-O(CO)NR^{19}R^{20}$;

R^{16} a R^{18} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$ a aryl; alebo R^{15} a R^{16} spolu sú $=O$, alebo R^{17} a R^{18} spolu sú $=O$;

d je 1, 2 alebo 3;

h je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

s je 0 alebo 1; t je 0 alebo 1; m, n a p sú nezávisle 0 až 4;

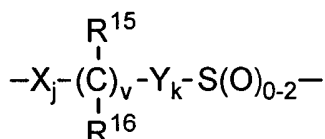
s výhradou, ak najmenej jeden z s a t je 1, potom súčet m, n, p, s a t je 1 až 6;

s výhradou, ak p je 0 a t je 1, súčet m, s a n je 1 až 5;

a s výhradou, ak p je 0 a s je 1, súčet m, t a n je 1 až 5;

v je 0 alebo 1;

j a k sú nezávisle 1 až 5, s výhradou, že súčet j, k a v je 1 až 5;



a keď Q je väzba a R^1 je , Ar^1 môže byť tiež pyridyl, izoxazolyl, furanyl, pyrolyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo pyridazinyl;

R^{19} a R^{20} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, aryl a aryl-substituovaný $(C_1-C_6)\text{alkyl}$;

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

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

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

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

Ar^2 je výhodne fenyl alebo R^{11} -fenyl, najmä $(4-R^{11})$ -substituovaný fenyl. Výhodné určenia pre R^{11} sú nižšie alkoxy, najmä metoxy a halogén, najmä fluór.

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

Niektoré výhodné určenia pre kombináciu premenných $-R^1-Q-$ sú:

Q je väzba a R^1 je nižší alkylén, výhodne propylén;

Q je a spiro skupina ako je určená hore, pričom R^{13} a R^{14} sú každý výhodne etylén a R^{12} je



a R^1 je $-(CH_2)_q$, kde q je 0 až šesť;

Q je väzba a R^1 je
$$-M-Y_d-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{C}}-Z_h-$$
 pričom premenné

sú zvolené tak, že R^1 je $-O-CH_2-CH(OH)-$;

Q je väzba a R^1 je
$$-X_m-\overset{\overset{R^{17}}{|}}{\underset{\underset{R^{18}}{|}}{(C)_s}}-Y_n-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)_t}}-Z_p-$$
 pričom

premenné sú zvolené tak, že R^1 je $-CH(OH)-(CH_2)_2-$; a

Q je väzba a R^1 je
$$-X_j-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)_v}}-Y_k-S(O)_{0-2}-$$
 pričom

premenné sú zvolené tak, že R^1 je $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$.

Výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca VIII je preto zlúčenina, v ktorej G a G^1 sú rovnako určené ako hore a v ktorej ostatné premenné majú nasledujúce určenia:

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

Ar^2 je fenyl alebo R^{11} -fenyl, pričom R^{11} znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej C_1-C_6 alkoxy a halogén;

Q je väzba a R^1 je nižší alkylén; Q s uhlíkovým atómom v polohe 3

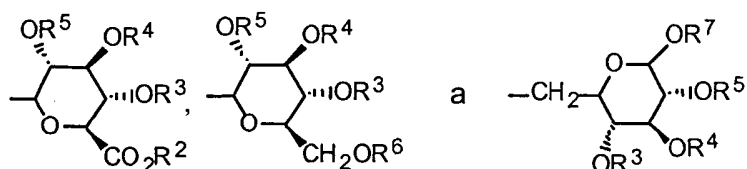
kruhu azetidínónu tvorí skupinu $\begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} \\ | \\ (R^{14})_b \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ (R^{13})_a \\ | \\ \diagup \end{array}$ pričom R^{13} a R^{14} sú výhodne každý etylén a a a b sú každé 1, a kde R^{12} je

| |

-CH- alebo -C(OH)-;

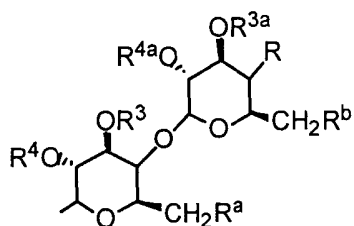
Q je väzba a R^1 je $-O-CH_2-CH(OH)-$; Q je väzba a R^1 je $-CH(OH)-(CH_2)_2-$; alebo Q je väzba a R^1 je $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$.

Výhodné premenné pre skupiny G a G^1 vzorca



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

Výhodné premenné pre skupiny G alebo G^1 vzorca



sú:

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

R , R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, -OH, halogén, -NH₂, azido, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy a -W- R^{30} ,

pričom W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} je H a

R^{30} je (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alkoxy- (C_1-C_6) alkyl, T, T- (C_1-C_6) alkyl, alebo T alebo T- (C_1-C_6) alkyl, pričom T je substituovaný jedným alebo dvoma skupinami halogén alebo (C_1-C_6) alkyl.

Výhodné substituenty R^{30} sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej: 2-fluórfenyl, 2,4-difluór-fenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2-metylphenyl, 2-tienylmetyl, 2-metoxycarbonyl, tiazol-2-yl-metyl, 2-furyl, 2-metoxycarbonylbutyl a fenyl.

Výhodné kombinácie R, R^a a R^b sú nasledovné:

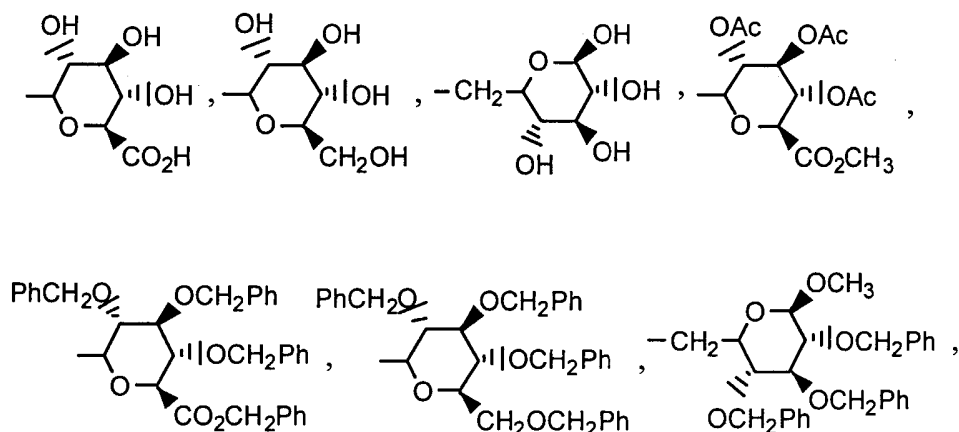
1) R, R^a a R^b sú nezávisle -OH alebo $-O-C(O)-NH-R^{30}$, najmä keď R^a je -OH a R a R^b sú $-O-C(O)-NH-R^{30}$ a R^{30} je vybrané z výhodných substituentov určených hore, alebo keď R a R^a sú každé -OH a R^b is- $-O-C(O)-NH-R^{30}$ pričom R^{30} je 2-fluórfenyl, 2,4-difluór-fenyl, 2,6-dichlórfenyl;

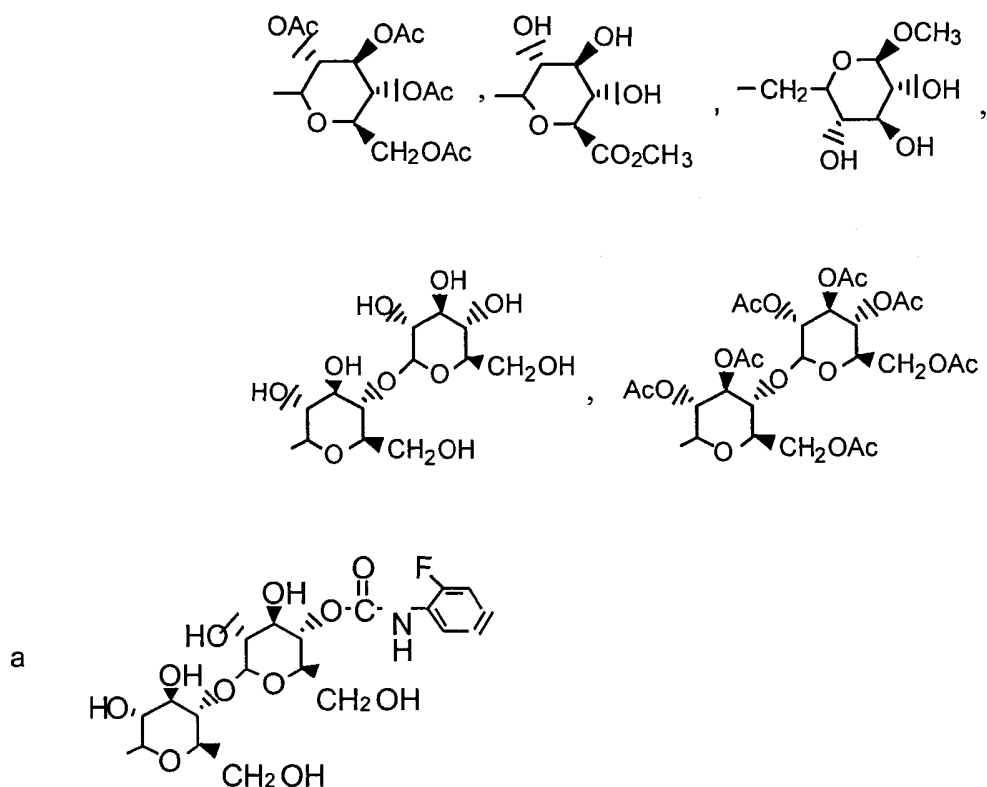
2) R^a je -OH, halogén, azido alebo (C_1-C_6) -alkoxy (C_1-C_6) alkoxy, R^b je H, halogén, azido alebo (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) -alkoxy, a R je $-O-C(O)-NH-R^{30}$, najmä zlúčeniny v ktorých R^a je -OH, R^b je H a R^{30} je 2-fluórfenyl;

3) R, R^a a R^b sú vzájomne nezávisle -OH alebo $-O-C(O)-R^{30}$ a R^{30} je (C_1-C_6) -alkyl, T, alebo T substituovaný jednou alebo dvoma skupinami halogén alebo (C_1-C_6) alkyl, najmä zlúčeniny, v ktorých R je -OH a R^a a R^b sú $-O-C(O)-R^{30}$ pričom R^{30} je 2-furyl; a

4) R, R^a a R^b sú vzájomne nezávisle -OH alebo halogén. Tri ďalšie skupiny výhodných zlúčenín sú tie, v ktorých anomerický C^1 oxy je beta, pričom anomerický C^2 oxy je beta, a kde skupina R je alfa.

G a G^1 sú výhodne vybrané z:

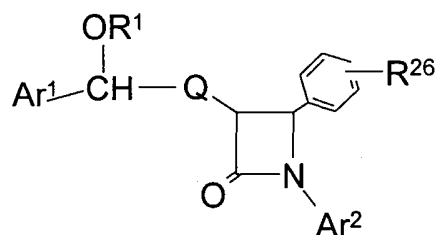




pričom Ac je acetyl a Ph je fenyl.

R²⁶ je výhodne H alebo OH, výhodnejšie H. Substituent -O-G je výhodne v polohe 4 fenylového kruhu, ku ktorému je viazaný.

V ďalšom uskutočnení majú inhibitory sterolovej absorpcie, vhodné do zmesí, terapeutických kombinácií a spôsobov podľa tohto vynálezu všeobecný vzorec IX



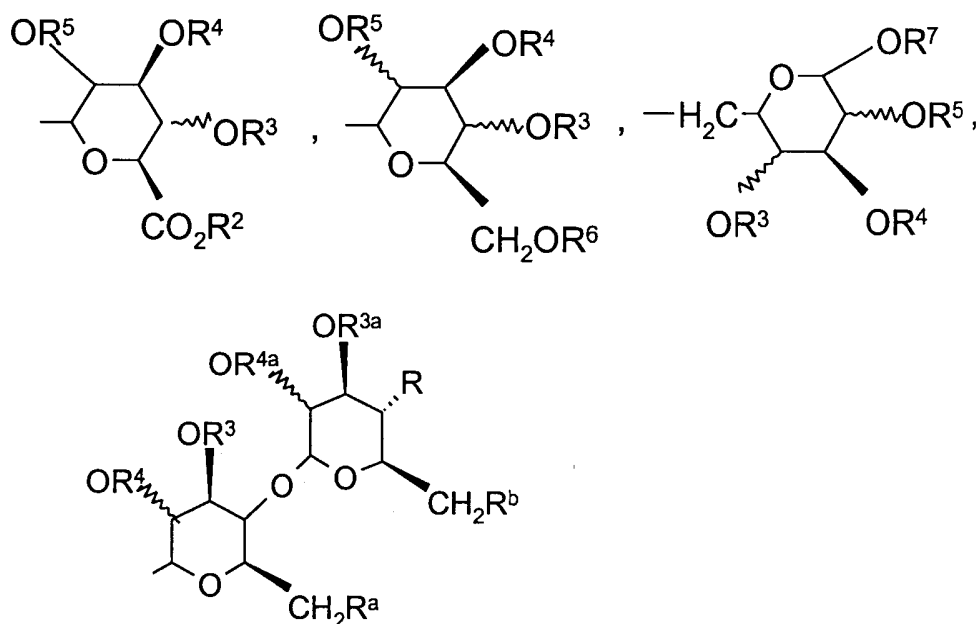
(IX)

alebo sú to izoméry zlúčenín všeobecného vzorca IX, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca IX alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca IX, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca IX alebo prekursorov izomérov, solí alebo solvátov zlúčenín vzorca IX, pričom vo vzorcoch IX:

R^{26} je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluór a
- d) chlór,

R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H,



$-SO_3H$; prírodné alebo nie prírodné aminokyseliny.

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

W je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ a $-O-C(S)-N(R^{31})-$;

R^2 a R^6 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C_1-C_6) -alkyl, aryl a aryl (C_1-C_6) alkyl;

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

R^{30} je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný-T- (C_1-C_6) alkyl, R^{32} -substituovaný- (C_2-C_4) alkenyl, R^{32} -substituovaný-

(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl a R³²-substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a (C₁-C₄)alkyl;

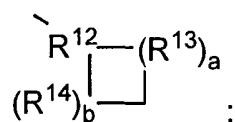
T je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej fenylyl, furyl, tienyl, pyrolyl, oxazolylyl, izoxazolylyl, tiazolylyl, izotiazolylyl, benzotiazolylyl, tiadiazolylyl, pyrazolylyl, imidazolylyl a pyridylyl;

R³² je nezávisle vybrané z 1 až 3 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, (C₁-C₄)alkyl, -OH, fenoxi, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanylyl, (C₁-C₄)alkylsulfinylyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylyl, -N-(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy a pyrolidinylylkarbonylyl; alebo R³² je kovalentná väzba a R³¹, spolu s atómom dusíka ku ktorému je viazané a R³² tvoria skupinu pyrolidinylyl, piperidinylyl, N-metyl-piperazinylyl, indolinylyl alebo morfolinylyl, alebo (C₁-C₄)alkoxykarbonyl-substituované pyrolidinylovú, piperidinylovú, N-metylpiperazinylovú, indolinylovú alebo morfolinylovú skupinu;

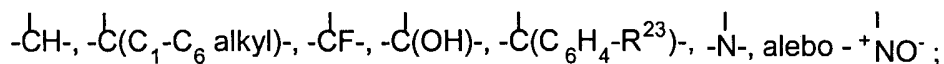
Ar¹ je aryl alebo R¹⁰-substituovaný aryl;

Ar² je aryl alebo R¹¹-substituovaný aryl;

Q je -(CH₂)_q-, pričom q je 2 až 6, alebo spolu s atómom uhlíka v polohe 3 kruhu azetidínone tvorí spiroskupinu



R¹² je



R¹³ a R¹⁴ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -CH₂-, -CH(C₁-C₆ -alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- a -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; alebo R¹² spolu s

príslahlým R^{13} , alebo R^{12} spolu s príslahlým R^{14} , tvoria skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})-$;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že obidva nie sú nula; za predpokladu, že R^{13} je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, potom a je 1; za predpokladu, že R^{14} je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})=\text{CH}-$, b je 1; za predpokladu, že a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo rôzne; za predpokladu, že b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo rôzne;

R^{10} a R^{11} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylén})-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a halogén;

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

R^{19} a R^{20} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl a aryl-substituovaný $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R^{21} je $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl alebo R^{24} -substituovaný aryl;

R^{22} je H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, aryl $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ alebo $-\text{COOR}^{19}$;

R^{23} a R^{24} sú nezávisle 1 až 3 skupiny nezávisle vybrané zo skupiny, zahŕňajúcej H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ a halogén;
a

R^{25} je H, $-\text{OH}$ alebo $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$.

Ar^2 je výhodne fenyl alebo R^{11} -fenyl, najmä $(4-R^{11})$ -substituovaný fenyl. Výhodné určenia pre R^{11} sú nižšie alkoxy, najmä metoxy a halogén, najmä fluór.

Ar^1 je výhodne fenyl alebo R^{10} -substituovaný fenyl, najmä $(4-R^{10})$ -substituovaný fenyl. Výhodné určenie pre R^{10} je halogén, najmä fluór.

Výhodné Q je nižší alkyl alebo spiroskupina, určená hore, v ktorých R^{13} a R^{14} sú výhodne každý etylén a R^{12} je

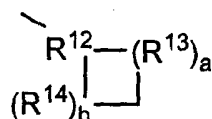


Výhodná zlúčenina všeobecného vzorca IX je preto zlúčenina, v ktorej R^1 je určené hore a v ktorej ostatné premenné sú určené nasledujúco:

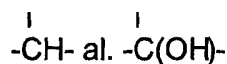
Ar^1 je fenyl alebo R^{10} -substituovaný fenyl, v ktorom R^{10} je halogén;

Ar^2 je fenyl alebo R^{11} -fenyl, pričom R^{11} znamená 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej C_1 - C_6 alkoxy a halogén;

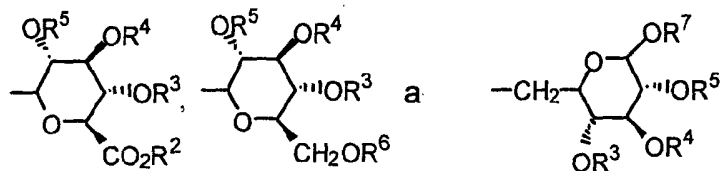
Q je nižší alkyl (napríklad C-1 až C-2), s Q = C-2 je výhodný, alebo Q s uhlíkovým atómom v polohe 3 azetidinónu tvorí skupinu



v ktorej R^{13} a R^{14} sú výhodne každý etylén a a a b sú každý 1 a pričom R^{12} je



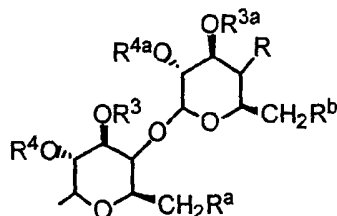
Výhodné premenné pre skupiny R^1 vzorca



sú nasledujúce:

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

Výhodné premenné pre skupinu R^1 vzorca



sú nasledujúce:

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

R, R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, -OH, halogén, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy a -W-R³⁰, pričom W je -O-C(O)- alebo -O-C(O)-NR³¹-, R³¹ je H a R³⁰ je (C₁-C₆)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, T, T-(C₁-C₆)alkyl, kde T je substituovaný jednou alebo dvoma skupinami halogén alebo (C₁-C₆)alkyl.

Výhodné substituenty R³⁰ sú 2-fluórfenyl, 2,4-difluór-fenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2-metylfenyl, 2-tienylmetyl, 2-metoxi-karbonyletyl, tiazol-2-yl-metyl, 2-furyl, 2-metoxi-karbonylbutyl a fenyl. Výhodné kombinácie R, R^a a R^b sú nasledujúce:

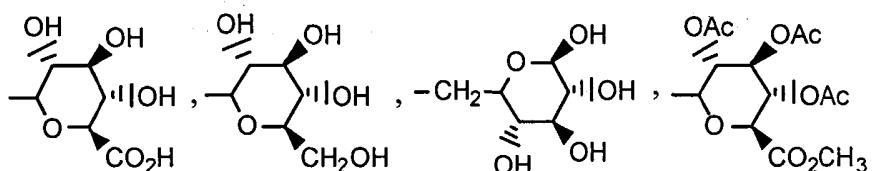
(1) R, R^a a R^b sú vzájomne nezávisle -OH alebo -O-C(O)-NH-R³⁰, najmä keď R^a je -OH a R a R^b sú -O-C(O)-NH-R³⁰ a R³⁰ je vybrané z výhodných substituentov určených hore, alebo kde R a R^a sú -OH a R^b je -O-C(O)-NH-R³⁰, pričom R³⁰ je 2-fluórfenyl, 2,4-difluór-fenyl, 2,6-dichlórfenyl;

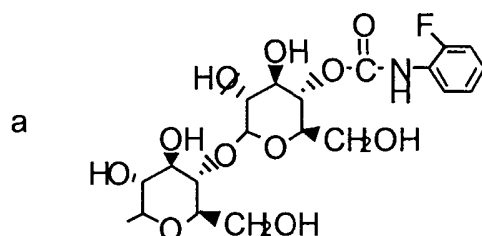
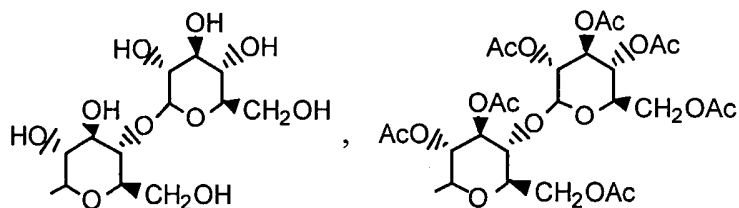
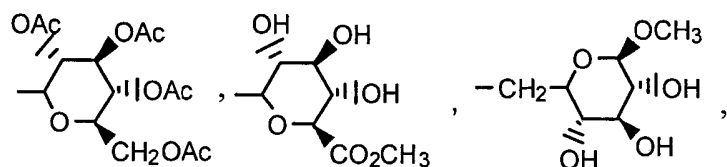
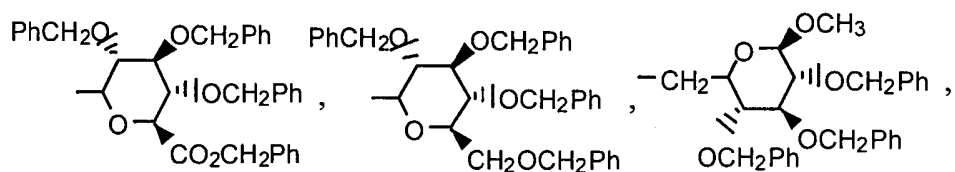
(2) R^a je -OH, halogén, azido alebo (C₁-C₆)-alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, R^b je H, halogén, azido alebo (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy, a R je -O-C(O)-NH-R³⁰, najmä zlúčeniny, v ktorých R^a je -OH, R^b je H a R³⁰ je 2-fluórfenyl;

(3) R, R^a a R^b sú nezávisle -OH alebo -O-C(O)-R³⁰ a R³⁰ je (C₁-C₆)alkyl, T, alebo T substituovaný jednou alebo dvoma skupinami halogén alebo (C₁-C₆)alkyl, najmä zlúčeniny, v ktorých R je -OH a R^a a R^b sú -O-C(O)-R³⁰ pričom R³⁰ je 2-furyl;

(4) R, R^a a R^b sú vzájomne nezávisle -OH alebo halogén. Tri ďalšie skupiny výhodných zlúčenín sú zlúčeniny, v ktorých anomérny C^{1'} oxy je beta, v ktorých anomérny C^{2'} oxy je beta a v ktorých skupina R je alfa.

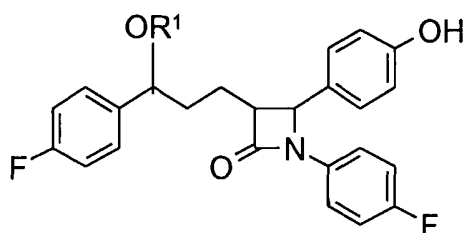
R¹ je výhodne vybrané z:





pričom Ac je acetyl a Ph je fenyl.

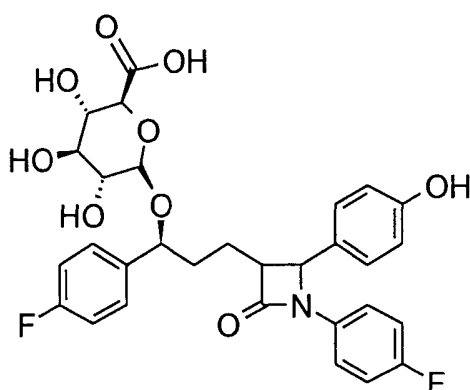
Príklad vhodnej zlúčeniny podľa tohto vynálezu je zlúčenina, ktorá má všeobecný vzorec X



(X)

alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčeniny všeobecného vzorca X, alebo prekursorov zlúčeniny všeobecného vzorca X alebo soli alebo solvátov zlúčeniny všeobecného vzorca X, pričom R¹ je určené hore.

Výhodnejšia zlúčenina je zlúčenina, ktorá má vzorec XI



(XI)

alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčeniny vzorca XI, alebo prekursorov zlúčeniny vzorca XI alebo soli alebo solváty prekursorov zlúčeniny vzorca XI.

V ďalšom uskutočnení zmesi, farmaceutických prostriedkov a terapeutických kombinácií sa vynález týka súprav a spôsobov liečby opísaných hore, ktoré zahŕňajú:

- (a) prvé množstvo najmenej jednej kardiovaskulárnej látky a
- (b) druhé množstvo najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho farmaceuticky prípustnej soli alebo solvátu, alebo prekursora inhibítora absorpcie

sterolu alebo soli alebo solvátu inhibítora absorpcie sterolu, pričom prvé množstvo a druhé množstvo spolu vcelku (či už podávané súčasne alebo následne) zahŕňa terapeuticky účinné množstvo na liečenie alebo prevenciu vaskulárneho stavu, diabetes, obezity alebo na zníženie koncentrácie alebo hladiny sterolu v plazme cicavca. Vhodné inhibítory absorpcie sterolu zahŕňajú substituované azetidinónové zlúčeniny alebo substituované β -laktámové zlúčeniny ako je niektorá zo zlúčenín, opísaných hore, ktoré majú vzorce I až XI, izoméry substituovaných azetidinónových zlúčenín alebo substituovaných β -laktámových zlúčenín, soli alebo solváty substituovaných azetidinónových zlúčenín alebo substituovaných β -laktámových zlúčenín alebo izomérov substituovaných azetidinónových zlúčenín alebo substituovaných β -laktámových zlúčenín, alebo prekursorov substituovaných azetidinónových zlúčenín alebo substituovaných β -laktámových zlúčenín alebo izomérov, solí alebo solvátov substituovaných azetidinónových alebo substituovaných β -laktámových zlúčenín. Ďalšie vhodné azetidinónové zlúčeniny zahŕňajú *N*-sulfonyl-2-azetidinóny, aké sa opisujú napríklad v patente US 4 983 597 a etyl 4-(2-oxoazetidín-4-yl)fenoxy-alkanoáty ako sa uvádzajú v práci Rama a ďalších, Indian J. Chem., Sect.B, 29B, 12, strany 1134 až 1137 (1990), čo sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Zlúčeniny vzorca I až XI možno pripraviť známymi spôsobmi, vrátane spôsobov uvedených hore a spôsobom, ktorý sa opisuje napríklad v WO 93/02 048 na prípravu zlúčenín, v ktorých $-R^1-Q-$ je alkylén, alkenylén alebo alkylén prerušený heteroatómom, fenylén alebo cykloalkylén; WO 94/17 038 opisuje prípravu zlúčenín, v ktorých Q je spirocyklická skupina; WO 95/08 532 opisuje prípravu zlúčenín, v ktorých $-R^1-Q-$ je hydroxy-substitutovaná alkylénová skupina; PCT/US95/03 196 opisuje zlúčeniny, v ktorých $-R^1-Q-$ je hydroxy-substituovaný alkylén viazaný na skupinu Ar^1 cez skupinu $-O-$ alebo $S(O)_{0-2}$; a v prihláške patentu US 08/463 619 z 5. júna 1995 sa opisuje príprava zlúčenín, v ktorých $-R^1-Q-$ je hydroxysubstituovaná alkylénová skupina viazaná na azetidinónový kruh skupinou $-S(O)_{0-2}-$.

Denná dávka inhibítora (inhibítorov) sterolovej absorpcie môže byť v rozmedzí od približne 0,1 do približne 1 000 mg za deň, výhodne 0,25 až 50 mg za deň, výhodnejšie približne 10 mg za deň, podaná v jednej dávke alebo v 2 až 4 delených

(čiastkových) dávkach. Presnú dávku môže určiť ošetrojúci lekár a bude závislá od účinnosti podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti, stavu a odozvy pacienta.

Pri podávaní farmaceuticky prípustných solí hore uvedených zlúčenín podľa tohto vynálezu sú množstvá uvedené hore vzťahované na hmotnosť ekvivalentu kyseliny alebo ekvivalentu zásady terapeutickkej zlúčeniny odvodennej zo soli.

V jednom uskutočnení tohto vynálezu môžu zmesi alebo terapeutické kombinácie ďalej obsahovať jednu alebo viac farmakologických alebo terapeutických látok alebo liečiv, ako sú inhibítory biosyntézy cholesterolu a/alebo látky znižujúce hladinu tukov, opísané ďalej.

Príklady inhibítorov biosyntézy cholesterolu na použitie v zmesiach, terapeutických kombináciách a v spôsoboch liečby podľa tohto vynálezu zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) konkurenčné inhibítory HMG CoA reduktázy, teda kroku riadiaceho rýchlosť biosyntézy cholesterolu, skvalénové inhibítory syntázy, skvalénové inhibítory epoxidázy a ich zmesi.

Príklady vhodných inhibítorov HMG CoA reduktázy zahŕňajú statíny ako je lovastatín (napríklad MEVACOR®, ktorý možno získať od spoločnosti Merck & Co.), pravastín (napríklad PRAVACHOL®, dostupný od Bristol Mayers Squibb), fluvastatín, simvastatín (napríklad ZOCOR®, ktorý je dostupný od spoločnosti Merck & Co.), atorvastatín, cerivastatín, rosuvastatín, rivastatín (sodná soľ kyseliny 7-(4-fluórfenyl-2,6-diizopropyl-5-metoxymetylpyridín-3-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptánovej), CI-981 a pivastatín (ako je NK-104 od firmy Negma Kowa, Japonsko); inhibítory HMG CoA syntázy, napríklad L-659, 699 (kyselina (*E,E*-11[3'-*R*-(hydroxymetyl)-4'-oxo-2'*R*-oxoetanyl]-3,5,7*R*-trimetyl-2,4-undekándiénová); inhibítory syntézy skvalénu, napríklad skvalestatín 1; a skvalénové inhibítory epoxidázy, napríklad NB-598 ((*E*)-*N*-etyl-*N*-(6,6-dimetyl-2-heptén-4-ynyl)-3-[(3,3'-bitiofén-5-yl)metoxy]benzén-metánamín, hydrochlorid) a ďalšie inhibítory biosyntézy sterolu ako je DMP-565. Výhodné HMG CoA reduktázové inhibítory zahŕňajú lovastatín, pravastatín a simvastatín. Najvýhodnejší HMG CoA reduktázový inhibítor je simvastatín.

Celková denná dávka inhibítora (inhibítorov) biosyntézy cholesterolu môže vo všeobecnosti byť približne od 0,1 do 160 mg za deň, výhodne približne 0,2 až 80 mg na deň v jednej alebo v 2 až 3 delených dávkach.

V inom výhodnom uskutočnení tohto vynálezu zmes alebo liečba zahŕňa zlúčeninu vzorca II v kombinácii s jedným alebo viacerými kardiovaskulárnymi látkami a jedným alebo viac inhibítormi biosyntézy cholesterolu. Inhibítor biosyntézy cholesterolu výhodne obsahuje jeden alebo viac HMG CoA reduktázových inhibítorov, napríklad lovastatín, pravastatín a/alebo simvastatín.

V ďalšom, alternatívnom, uskutočnení tohto vynálezu zmes alebo liečba môžu ďalej zahŕňať kyselinu nikotínovú (niacín) a/alebo jej deriváty, podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou látkou (látkami) a inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore.

Použitý výraz "deriváty kyseliny nikotínovej" znamená zlúčeninu obsahujúcu pyridín-3-karboxylátovú štruktúru alebo pyrazín-2-karboxylátovú štruktúru, vrátane kyselinových foriem, solí, esterov, obojakých látok a tautomérov v prípadoch, keď sú možné. Príklady derivátov kyseliny nikotínovej zahŕňajú niceritrol, nicofuranózu a acipimox (5-metyl pyrazín-2-karboxylová kyselina, 4-oxid). Kyselina nikotínová a jej deriváty inhibujú pečeneňovú produkciu VLDL a jeho metabolitu LDL a zvyšujú HDL a apo A-1 hladiny. Príkladom vhodného výrobku na základe kyseliny nikotínovej je NIASPAN® (niacínové tablety s predĺženým uvoľňovaním), ktoré možno získať od firmy Kos.

Celková denná dávka kyseliny nikotínovej alebo jej derivátov môže byť vo všeobecnosti od približne 500 do približne 10 000 mg za deň, výhodne približne 1 000 do 8 000 mg na deň a výhodnejšie približne 3 000 až 6 000 mg na deň v jednej alebo v delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmes alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať jeden alebo viac inhibítorov AcylCoA:Cholesterol O-acyl-transferázy ("ACAT"), ktoré podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou látkou (látkami) a inhibítorom(mi) absorpcie sterolu ako sú opísané hore, môžu znižovať hladiny LDL a VLDL. ACAT je významný enzým pre esterifikáciu nadbytku intracelulárneho cholesterolu a môže znižovať syntézu VLDL, ktorý je produktom esterifikácie cholesterolu a nadmernú produkciu apo B-100-obsahujúcich lipoproteínov.

Príklady vhodných inhibítorov ACAT zahŕňajú (ale nie iba ďalej uvedené obmedzené) avasimib (kyselina [[2,4,6-tris(1-metyletyl)fenyl]acetyl]sulfámová, 2,6-

bis(1-metyletyl)fenylester, skôr známy ako CI-1011), HL-004, lecimibid (DuP-128) a CL-277082 (*N*-(2,4-difluórfenyl)-*N*-[[4-(2,2-dimetylpropyl)fenyl]metyl]-*N*-heptylmočovina). Pozri publikáciu: P. Chang a ďalší, "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia a Atherosclerosis", *Drugs* **60**(1), 55-93 (júl 2000), ktorá sa tu zahŕňa týmto odkazom.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať probukol alebo jeho deriváty (ako je AGI-1067 a iné deriváty, opísané v patentoch US 6 121 319 a 6 147 250), ktoré môžu pri spoločnom podávaní alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore, znižovať hladiny LDL.

Celková denná dávka probukolu alebo jeho derivátov môže byť v rozmedzí približne 10 až 2 000 mg na deň, výhodne približne 500 až 1 500 mg na deň v jednej alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať lipoproteínové s nízkou hustotou (LDL) receptorové aktivátory, podávané spoločne alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou(látkami) a s inhibítorom(inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore. Príklady vhodných LDL-receptorových aktivátorov zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) HOE-402, imidazolidinyl-pyrimidínový derivát, ktorý priamo stimuluje LDL receptorovú aktivitu. Pozri publikácie: M. Huettinger a ďalší, "Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", *Arterioscler. Thromb.*, **13**,1005-12 (1993).

Denná celková dávka LDL receptorového (receptorových) aktivátora (aktivátorov) môže byť v rozmedzí približne 1 až 1 000 mg na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať rybí olej, ktorý obsahuje omega 3 mastné kyseliny (3-PUFA) a ktoré podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore môžu znižovať hladiny VLDL a triglyceridov. Celková denná dávka

rybacieho oleja alebo omega 3 mastných kyselín môže byť v rozmedzí 1 až 30 gramov na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať prírodné vláknité materiály rozpustné vo vode, ako je psyllium, guar, ovos a pektín, ktoré podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore môžu znižovať hladiny cholesterolu. Celková denná dávka vláknin rozpustných vo vode môže byť všeobecne v rozmedzí 0,1 až 10 gramov na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať rastlinné steroly, rastlinné stanoly a/alebo estery mastných kyselín rastlinných stanolov, používané v margaríne BENECOL®, ktoré podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore môžu znižovať hladiny cholesterolu. Celková denná dávka rastlinných sterolov, rastlinných stanolov a/alebo esterov mastných kyselín rastlinných stanolov všeobecne môže byť v rozmedzí 0,5 až 20 gramov na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať antioxidant ako je probukol, tokoferol, kyselina askorbová, β -karotén a selén, alebo vitamíny ako je vitamín B₆ alebo vitamín B₁₂, podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore. Celková denná dávka antioxidantov alebo vitamínov všeobecne môže byť v rozmedzí 0,05 až 10 gramov na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalšom, alternatívnom uskutočnení zmesi, terapeutické kombinácie alebo spôsoby podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať jeden alebo viac sekvestrantov (nerozpustné anionomeničové živice) žlčových kyselín, podávané spolu alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou (kardiovaskulárnymi) látkou (látkami) a s inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore. Uvedené sekvestranty viažu žlčové kyseliny v črevách, prerušujú enterohepatickú cirkuláciu žlčových kyselín a spôsobujú zvýšenie fekálneho vylučovania steroidov. Použitie sekvestrantov

žlčových kyselín je veľmi vhodné pre ich nesystémový spôsob účinku. Sekvestranty môžu znížiť intrahepatálny cholesterol a podporiť syntézu apo B/E (LDL) receptorov, ktoré viažu LDL z plazmy a tak ďalej znížiť hladinu cholesterolu v krvi.

Príklady vhodných sekvestrantov žlčových kyselín zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) cholestyramín (styrén-divinylbenzénový kopolymér obsahujúci kvartérne amóniové kationové skupiny schopné viazať žlčové kyseliny, ako je QUESTRAN® alebo QUESTRAN LIGHT® cholestyramín, ktoré sú dostupné od spoločnosti Bristol-Myers Squibb), colestipol (kopolymér dietyléntriámiu a 1-chlór-2,3-epoxypropánu, ako je COLESTID® tablety, ktoré sú dostupné od firmy Pharmacia), hydrochlorid colesevelamu (ako je WelChol® tablety (poly(allylamín hydrochlorid) zosieťovaný s epichlórhydrínom a alkylovaný s 1-brómdekánom a (6-brómhexyl)-trimetylamóniumbromidom), ktoré sú dostupné od firmy Sankyo), vo vode rozpustné deriváty ako je 3,3-ioén, *N*-(cykloalkyl)alkylamíny a poliglusam, nerozpustné kvarternizované polystyrény, saponíny a ich zmesi. Ďalšie sekvestranty žlčových kyselín sa opisujú v PCT patentových prihláškach WO 97/11 345 a WO 98/37 652 a v patente US 3 703 188, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom. Vhodné anorganické cholesterolové sekvestranty zahŕňajú salicylát bizmutu plus montmorillonitový íl a antacidá hydroxid hlinitý a uhličitan vápenatý.

Celková denná dávka sekvestranta (sekvestránt) vo všeobecnosti môže byť v rozmedzí približne 1 až 50 gramov na deň a výhodne približne 2 až 16 gramov na deň, v jednej dávke, alebo 2 až 4 delených dávkach.

Podľa tohto vynálezu sú vhodné zmesi alebo terapeutické kombinácie, ktoré môžu ďalej obsahovať najmenej jeden (jeden alebo viac) aktivátorov pre peroxizómovým proliferátorom aktivované receptory (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR). Tieto aktivátory pôsobia ako agonisty PPAR. Sú identifikované tri podtypy PPAR a sú označované ako PPAR α , PPAR γ a PPAR δ . Treba poznamenať, že v literatúre sa PPAR δ označuje ako PPAR β a ako NUC1 a každý z týchto názvov sa týka rovnakého receptora.

PPAR α reguluje metabolizmus lipidov. PPAR α je aktivovaný fibrátmi a značným počtom mastných kyselín so strednými alebo dlhými reťazcami a zúčastňuje sa stimulácie β -oxidácie mastných kyselín. Receptorové podtypy PPAR γ sa zúčastňujú pri aktivácii programu adipocytovej diferenciácie a nezúčastňujú sa

stimulácie peroxizómovej proliferácie v pečeni. PPAR δ bol identifikovaný ako užitočný na zvyšovanie hladiny lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL) človeka. Pozri napríklad WO 97/28 149.

PPAR α aktivačné zlúčeniny sú vhodné, medzi iným, na znižovanie triglyceridov, mierne znižovanie hladín LDL a zvyšovanie hladín HDL. Vhodné príklady PPAR α aktivátorov zahŕňajú fibráty, opísané hore.

Ďalšie príklady PPAR α aktivátorov, vhodných na použitie podľa tohto vynálezu zahŕňajú vhodné fluórfenylové zlúčeniny ako sa opisujú v patente US 6 028 109, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; niektoré substituované fenylpropiónové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 00/75 103, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; a PPAR α aktivátorové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 98/43 081, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Príklady PPAR γ aktivátorov zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, deriváty glitazónov alebo tiazolidíndiónov ako je troglitazón (napríklad REZULIN® troglitazón (5-[[4-[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2H-1-benzopyrán-2-yl)methoxy]fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión), komerčne dostupný od firmy Parke-Davis); rosiglitazón (ako je AVANDIA® rosiglitazón, maleát (5-[[4-[2-(metyl-2-pyridinylamino)etoxy]fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión, (Z)-2-buténdioát) (1:1), komerčne dostupný od firmy SmithKline Beecham) a pioglitazón (ako je ACTOS™ hydrochlorid pioglitazónu (5-[[4-[2-(5-etyl-2-pyridinyl)etoxy]fenyl]metyl]-2,4-tiazolidíndión, monohydrochlorid), komerčne dostupný od firmy Takeda Pharmaceuticals). Ďalšie vhodné tiazolidíndióny zahŕňajú ciglitazón, englitazón, darglitazón a BRL 49653, ako sa uvádza v WO 98/05331, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; PPAR γ aktivátorové zlúčeniny opísané v WO 00/76488, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; a PPAR γ aktivátorové zlúčeniny opísané v patente US 5 994 554, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Ďalšia vhodná skupina PPAR γ aktivátorových zlúčení zahŕňa niektoré acetylfenoly, ako sa opisujú v patente US 5 859 051, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; niektoré chinolín-fenylové zlúčeniny, ako sa opisujú v WO 99/20 275, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; niektoré 1,4-disubstituované fenylové zlúčeniny, ako sa opisujú v WO 00/63 161; niektoré arylové zlúčeniny, ako sa opisujú v WO

01/00 579, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; zlúčeniny kyseliny benzoovej, ako sa opisujú v WO 01/12 612 a WO 01/12 187, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom; a zlúčeniny substituovanej kyseliny 4-hydroxy-fenylalkónovej, ako sa opisujú v WO/31 907, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Zlúčeniny PPAR δ sú medzi iným vhodné na znížovanie hladiny triglyceridov alebo na zvyšovanie hladín HDL. Príklady PPAR δ aktivátorov zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, vhodné tiazolové a oxazolové deriváty ako je CAS, registračné číslo 317 318-32-4, ako sa opisuje v WO 01/00 603, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; niektoré fluór-, chlór- alebo tio- fenoxifynyloctové kyseliny, ako sa opisujú v WO 97/28 149, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; vhodné analógy nie β -oxidovateľných mastných kyselín, ako sa opisujú v patente US 5 093 365, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; a PPAR δ zlúčeniny, ako sa opisujú v WO 99/04 815, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Pri využití zlúčenín podľa tohto vynálezu môžu byť užitočné naviac aj zlúčeniny, ktoré majú viac funkčných skupín na aktiváciu rôznych kombinácií PPAR α , PPAR γ a PPAR δ . Príklady takých zlúčenín zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, substituované arylové zlúčeniny, ako sa opisujú v patente US 6 248 781; v WO 00/23 416; WO 00/23 415; WO 00/23 425; WO 00/23 445; WO 00/23 451; a WO 00/63 153; všetky uvedené patenty sa tu zahŕňajú týmto odkazom; uvedené zlúčeniny sa opisujú ako vhodné PPAR α a/alebo PPAR γ aktivátorové zlúčeniny. Ďalšie príklady vhodných PPAR α a/alebo PPAR γ aktivátorových zlúčenín zahŕňajú (ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené) aktivátorové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 97/25 042, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; aktivátorové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 00/63 190, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; aktivátorové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/21 181, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; biaryl-oxa(tia)zolové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/16 120, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; zlúčeniny opisované v WO 00/63 196 a WO 00/63 209, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom; substituované 5-aryl-2,4-tiazolidíndiónové zlúčeniny ako sa opisujú v patente US 6 008 237, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; aryl-tiazolidíndiónové a aryloxazolidíndiónové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 00/78 312 a WO 00/78 313, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom; GW2331 alebo (2-(4-

[difluórfenyl]-1-heptylureido)etyl]fenoxy)-2-metylbutyrylové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 98/05 331, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; arylové zlúčeniny ako sa opisujú v patente US 6 166 049, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; oxazolové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/17 994, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; a ditiolánové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/25 225 a WO 01/15 226, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

Ďalšie vhodné PPAR aktivátorové zlúčeniny zahŕňajú substituované benzyl-tiazolidín-2,4-diónové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/14 348, WO 01/14 350 a WO 01/04 351; ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom; merkaptokarboxylové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 00/50 392, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; askofuranónové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 00/53 563, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom, karboxylové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 99/46 232, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; zlúčeniny opisované v WO 99/12 534, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; benzénové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 99/15 520, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; o-anýzamidové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/21 578, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom; a PPAR aktivátorové zlúčeniny ako sa opisujú v WO 01/40 192, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Peroxizómovým proliferátorom aktivovaný(é) receptorový(é) aktivátor(y) sa podáva(jú) v terapeuticky účinnom množstve na liečbu určitých stavov, napríklad v dennej dávke výhodne v rozmedzí od približne 50 do približne 3 000 mg na deň a výhodnejšie približne 50 do približne 2 000 mg na deň, v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach. Presnú dávku ale určuje ošetrujúci klinický lekár, pričom dávka je závislá od takých faktorov ako účinnosť podávanej zlúčeniny, vek, hmotnosť, stav a odozva pacienta.

Zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať jeden alebo viac inhibítorov ileálneho transportu žľčových kyselín (ileal bile acid transport, "IBAT") (alebo inhibítorov apikálneho, na sodíku spoluzávislého transportu žľčových kyselín ("ASBT")), podávaných spoločne alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou látkou (látkami) a inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore. Uvedené IBAT inhibítory môžu inhibovať transport žľčovej kyseliny a tak znižovať hladiny LDL. Príklady vhodných IBAT inhibítorov zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené

obmedzené, benzotiepíny ako sú terapeutické zlúčeniny obsahujúce 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzotiepín-1,1-dioxidovú štruktúru, ako sa opisujú v PCT prihláške vynálezu WO 00/38 727, ktorý sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Celková denná dávka IBAT inhibítora(inhibítorov) môže byť všeobecne v rozmedzí od približne 0,01 do približne 1 000 mg na deň, výhodne približne od 0,1 do 50 mg na deň, v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

Zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať jeden alebo viac inhibítorov cholesterylesterového transférového proteínu ("CEPT"), podávaných spoločne alebo v kombinácii s kardiovaskulárnou látkou (látkami) a inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, uvedených hore. CEPT je významný vo výmene alebo transfére cholesterylového esteru, ktorý je nositeľom HDL a triglyceridov v VLDL.

Príklady vhodných CEPT inhibítorov sa opisujú napríklad v PCT prihláške vynálezu WO 00/38 721 a v patente US 6 147 090, ktoré sa tu zahŕňajú týmto odkazom. Spolu alebo v kombinácii s peroxizómovým proliferátorom aktivovaným(i) receptorovým(receptorovými) aktivátorom(aktivátormi) a inhibítorom(inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore, možno spoločne podávať tiež inhibítory pankreatickej cholesterylesterovej hydrolázy (pCEH), ako je WAY-121 898.

Celková denná dávka CETP inhibítora (inhibítorov) môže byť v rozmedzí od približne 0,01 do približne 1 000 mg na deň, výhodnejšie približne 0,5 až 20 mg na kilogram telesnej hmotnosti v jednej alebo v delených dávkach.

Zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať probukol alebo jeho deriváty (ako je AGI-1067 a ďalšie deriváty opísané v patentoch US 6 121 319 a 6 147 150), ktoré môžu znižovať hladiny LDL a HDL pri spoločnom podávaní alebo pri kombinovanom podávaní s kardiovaskulárnou látkou (látkami) a inhibítorom (inhibítormi) absorpcie sterolu, opísanými hore.

Zmesi alebo liečba podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať monocytové a makrofágové inhibítory ako sú polynenasýtené mastné kyseliny (PUFA), tyroidné hormóny vrátane tyroxínových analógov ako je CGS-26214 (tyroxínová zlúčenina s fluórovaným kruhom), génovú terapiu a použitie rekombinantných proteínov ako je rekombinantný apo E. Všeobecne, celková denná dávka týchto látok môže byť v

rozmedzí od približne 0,01 do približne 1 000 mg na deň, v jednej dávke, alebo v dvoch až štyroch delených dávkach.

Podľa tohto vynálezu sú tiež vhodné zmesi alebo terapeutické kombinácie, ktoré ďalej obsahujú náhradné hormonálne látky a zmesi. Vhodné hormonálne látky a zmesi na náhradnú hormonálnu terapiu podľa tohto vynálezu zahŕňajú androgény, estrogény, progestíny, ich farmaceuticky prípustné soli a deriváty. Užitočné sú aj kombinácie týchto látok a zmesí.

Dávkovanie androgénových alebo estrogénových kombinácií sa môže meniť, vhodne od približne 1 mg do približne 4 mg androgénu a od približne 1 mg do približne 3 mg estrogénu. Príklady androgénových a estrogénových kombinácií zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, kombinácie ako sú esterifikované estrogény (sodná soľ estrogensulfátu a sodná soľ ekvilínsulfátu) a metyltestosteron (17-hydroxy-17-metyl-, (17B)- androst-4-én-3-ón), dostupný od spoločnosti Solvay Pharmaceuticals, Inc. Marietta, GA pod obchodným názvom Estratest.

Dávkovanie estrogénov a estrogénových kombinácií sa môže meniť, od približne 0,01 mg do 8 mg, vhodne od približne 0,3 mg do 3,0 mg. Príklady vhodných estrogénov a estrogénových kombinácií zahŕňajú:

(a) zmes deviatich (9) syntetických estrogénových látok vrátane sodnej soli sulfátu estrónu, sodnej soli ekvilínsulfátu, sodnej soli 17 α -dihydroekvilínsulfátu, sodnej soli 17 α -estradiolsulfátu, sodnej soli 17 β -dihydroekvilínsulfátu, sodnej soli 17 α -dihydroekvilenínsulfátu, sodnej soli 17 β -dihydroekvilenínsulfátu, sodnej soli ekvilenínsulfátu a sodnej soli 17 β -estradiolsulfátu; dostupné od firmy Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, pod obchodným názvom Cenestin;

(b) etinylestradiol (19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trién-20-in-3,17-diol; dostupný od Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, pod obchodným názvom Estinyl;

(c) kombinácie esterifikovaných estrogénov ako je sodná soľ estrónsulfátu a sodná soľ ekvilínsulfátu; dostupné od firmy Solvay pod obchodným názvom Estratab a od Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, pod obchodným názvom Menest;

(d) estropipát (piperazín-estra-1,3,5(10)-trién-17-ón, 3-(sulfooxy)-estrón-sulfát); dostupný od firmy Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, pod obchodným názvom Ogen a od Women First Health Care, Inc., San Diego, CA, pod obchodným názvom Ortho-Est; a

(e) konjugované estrogény (17 α -dihydroekvilín, 17 α -estradiol a 17 β -dihydroekvilín); dostupné od firmy Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, pod obchodným názvom Premarin.

V rôznych dávkach možno podávať tiež progestíny a estrogény, všeobecne od 0,05 mg do približne 2,0 mg progestínu a približne od 0,001 mg do 2 mg estrogénu, vhodne od 0,1 mg do približne 1,0 mg progestínu a približne 0,01 až približne 0,5 mg estrogénu. Príklady progestínových a estrogénových kombinácií, ktoré sa ale môžu líšiť v dávkovaní, zahŕňajú:

(a) kombináciu estradiolu (estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol, hemihydrát) a noretindrónu (17 β -acetoxý-19-nor-17 α -pregn-4-én-20-ín-3-ón); ktorá je dostupná od firmy Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, pod obchodným názvom Activella;

(b) kombináciu levonorgestrelu (d(-)-13 β -etyl-17 α -etynyl-17 β -hydroxygon-4-én-3-ón) a etinylestradiolu; dostupnú od firmy Wyeth-Ayerst pod obchodným názvom Alesse, od Watson Laboratories, Inc., Corona, CA, pod obchodným názvom Levora a Trivora, od Monarch Pharmaceuticals, pod obchodným názvom Nordette, a od Wyeth-Ayerst pod obchodným názvom Triphasil;

(c) kombináciu etinodioldiacetátu (19-nor-7 α -pregn-4-én-20-ín-3 β , 17-diol-diacetát) a etinylestradiolu; dostupnú od firmy G.D. Searle & Co., Chicago, IL, pod obchodným názvom Demulen a od firmy Watson pod obchodným názvom Zovia;

(d) kombináciu desogestrelu (13-etyl-11-metylén-18,19-dinor-17 α -pregn-4-én-20-ín-17-ol) a etinylestradiolu; dostupnú od firmy Organon pod obchodným názvom Desogen a Mircette, a od Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, pod obchodným názvom Ortho-Cept;

(e) kombináciu noretindrónu a etinylestradiolu; dostupnú od firmy Parke-Davis, Morris Plains, NJ, pod obchodným názvom Estrostep a Femhrt, od firmy Watson pod obchodnými názvami Microgestin, Necon, a Tri-Norinyl, od firmy Ortho-McNeil pod obchodnými názvami Modicon a Ortho-Novum, a od Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, pod obchodným názvom Ovcon;

(f) kombináciu norgestrelu ($(\pm)$ -13-etyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregn-4-én-20-ín-3-ón) a etinylestradiolu; dostupnú od firmy Wyeth-Ayerst pod obchodnými názvami Ovral a Lo/Ovral, a od firmy Watson pod obchodnými názvami Ogestrel a Low-Ogestrel;

(g) kombináciu noretindrónu, etinylestradiolu a mestranolu (3-metoxy-19-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trién-20-ín-17-ol); dostupnú od firmy Watson pod obchodnými názvami Brevicon a Norinyl;

(h) kombináciu 17 β -estradiolu (estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol) a mikronizovaného norgestimátu (17 α -17-(acetyloxy)-13-etyl-18,19-dinorpregn-4-én-20-ín-3-ón-3-oxím); dostupnú od firmy Ortho-McNeil pod obchodným názvom Ortho-Prefest;

(i) kombináciu norgestimátu (18,19-dinor-17-pregn-4-én-20-ín-3-ón, 17-(acetyloxy)-13-etyl-oxím, (17(α)-(+)-) a etinylestradiolu; dostupnú od firmy Ortho-McNeil pod obchodným názvom Ortho Cyclen a Ortho Tri-Cyclen; a

(j) kombináciu konjugovaných estrogénov (sodná soľ estrónsulfátu a sodná soľ ekvilínsulfátu) a medroxyprogesterónacetátu (20-dión, 17-(acetyloxy)-6-metyl-, (6(α))-pregn-4-én-3); dostupnú od firmy Wyeth-Ayerst pod obchodným názvom Premphase a Prempro.

Dávkovanie progestínov môže byť vo všeobecnosti od približne 0,05 mg do približne 10 mg alebo až do približne 200 mg, ak sa podáva mikronizovaný progesterón. Príklady progestínov zahŕňajú noretindrón; dostupný od firmy ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA, pod obchodným názvom Aygestin, od firmy Ortho-McNeil pod obchodným názvom Micronor, a od firmy Watson pod obchodným názvom Nor-QD; norgestrel; dostupný od firmy Wyeth-Ayerst pod obchodným názvom Ovrette; mikronizovaný progesterón (pregn-4-én-3,20-dión); dostupný od firmy Solvay pod obchodným názvom Prometrium; a medroxyprogesterónacetát; dostupný od firmy Pharmacia & Upjohn pod obchodným názvom Provera.

Zmesi, terapeutické kombinácie alebo spôsoby liečby podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať jedno alebo viac liečiv na zvládnutie obezity. Rôzne liečivá na zvládnutie obezity zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, liečivá, ktoré znižujú príjem energie alebo potláčajú chuť do jedla, liečivá, ktoré zvyšujú výdaj energie a výživové delené látky. Vhodné liečivá na zvládnutie obezity

zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, noradrenergné látky (ako je dietylpropión, mazindol, fenylpropanolamín, fentermín, fendimetrazín, fendamín-vínan, metamfetamín, fendimetrazín a vínan); serotonergické látky (ako je sibutramín, fenfluramín, dexfenfluramín, fluoxetín, fluvoxamín a paroxetín); termogenické látky (ako je efedrín, kofeín, teofylín a selektívne β 3-adrenergné agonisty); α -blokátorovú látku; kainit alebo AMPA receptorové antagonisty; leptín-lipolyzový stimulovaný receptor; inhibítor enzýmu fosfodiesterázy; zlúčeninu, ktorá má nukleotidovú sekvenciu mahoganyového génu; a fibroblastový polypeptidový rastový faktor 10; monoamínový inhibítor oxidázy (ako je befloxatón, moklobemid, brofaromín, fenoxatín, esuprón, befol, toloxatón, pirlindol, amiflamín, serkloremín, bazinaprín, lazabemid, milacemid a karoxazón); zlúčeninu na zvýšenie metabolizmu lipidov (ako sú evodiamínové zlúčeniny); a lipázový inhibítor (ako je orlistát). Celková dávka hore uvedených liečiv na zvládnutie obezity môže byť v rozmedzí od 1 do 3 000 mg na deň, vhodne približne 1 až 1 000 mg na deň a výhodnejšie približne 1 až 200 mg na deň v jednej dávke, alebo v 2 až 4 delených dávkach.

Uvedené zmesi, terapeutické kombinácie alebo spôsoby podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať jeden alebo viac krvných modifikátorov, ktoré sú chemicky alebo štruktúrne rozdielne od inhibítorov absorpcie sterolu (ako sú hore uvedené zlúčeniny vzorcov I až XI), a od kardiovaskulárnych látok, opísaných hore, napríklad obsahujú jeden alebo viac rozdielnych atómov, majú odlišné usporiadanie atómov alebo rozdielny počet jedného alebo viacerých atómov ako hore opísané inhibítor(y) absorpcie sterolu a kardiovaskulárne látky. Rôzne krvné modifikátory zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, antikoagulanty (argatroban, bivalirudín, sodná soľ dalteparínu, desirudín, dikumarol, lyapolát sodný, mesylát nafamostatu, fenprokoumon, sodná soľ tinzaparínu, sodná soľ warfarínu); antitrombotické látky (hydrochlorid anagrelidu, bivalirudín, cilostazol, dalteparín sodný, sodná soľ danaparoidu, hydrochlorid dazoxibénu, efegatransulfát, sodná soľ enoxaparínu fluretofén, ifetroban, ifetroban sodný, lamifiban, hydrochlorid lotrafibanu, napsagatran, orbofibanacetát, roxifibanacetát, sibrafiban, sodná soľ tinzaparínu, trifenagrel, abciximab, zolimomab aritox); fibrinogénne receptorové antagonisty (roxifibanacetát, fradafiban, orbofiban, hydrochlorid lotrafibanu, tirofiban, xemilofiban, monoklonová protilátka 7E3, sibrafiban); doštičkové inhibítory

(cilostazol, klopido­gre­l­bisul­fát, e­po­pro­ste­nol, so­dná soľ e­po­pro­ste­nolu, hy­dro­chlo­rid ti­clo­pi­dínu, as­pi­rín, i­bu­pro­fén, na­pro­xén, su­lin­dae, i­do­me­ta­cín, me­fe­na­mát, dro­xi­kam, di­klo­fe­nak, sul­fin­py­ra­zón, pi­ro­xi­kam, di­py­ri­da­mol); in­hi­bí­to­ry a­gre­gá­cie doš­ti­čiek (a­ca­de­zín, be­ra­pro­st, so­dná soľ be­ra­pro­stu, vá­pe­na­tá soľ ci­pro­sté­nu, i­ta­zi­grel, li­fa­ri­zín, hy­dro­chlo­rid lo­tra­fi­ba­nu, or­bo­fi­ba­na­ce­tát, ox­a­gre­lát, fra­da­fi­ban, or­bo­fi­ban, ti­ro­fi­ban, xe­mi­lo­fi­ban); látky na ú­pra­vu reo­lo­gic­kých vlas­to­stí k­r­vi (pen­to­xi­fýlín); ko­a­gu­lač­né in­hi­bí­to­ry z­du­že­né s li­po­pro­teín­mi; in­hi­bí­to­ry fak­to­ra VIIa (4*H*-3,1-benzoxazín-4-óny, 4*H*-3,1-benzoxazín-4-tióny, chinazolín-4-óny, chinazolín-4-tióny, benzotiazín-4-óny, peptidové analógy odvodené od imidazolyborónovej kyseliny, TFPI-odvodené peptidy, kyselina naftalén-2-sulfónová {1-[3-(aminoiminometyl)benzyl]-2-oxo-pyrolidín-3-(*S*)-yl}amid, trifluóracetát, kyselina dibenzofurán-2-sulfónová {1-[3-(aminometyl)benzyl]-5-oxo-pyrolidín-3-yl}amid, kyselina toluén-4-sulfónová {1-[3-(aminoiminometyl)benzyl]-2-oxo-pyrolidín-3-(*S*)-yl}amid, trifluóracetát, kyselina 3,4-dihydro-1*H*-izochinolín-2-sulfónová {1-[3-(aminoiminometyl)benzyl]-2-oxo-pyrolín-3-(*S*)-yl}amid, trifluóracetát); in­hi­bí­to­ry fak­to­ra Xa (disubstituované pyrazolíny, disubstituované triazolíny, substituované *n*-[(aminoiminometyl)fenyl]propylamidy, substituované *n*-[(aminometyl)fenyl]propylamidy, in­hi­bí­to­r drá­hy tkanivového fak­to­ra (tis­sue fac­tor pa­th­way in­hi­bi­to­r, TFPI), he­pa­ríny s ní­z­kou mo­le­ku­lo­vou h­mo­tnosťou, he­pa­ri­no­idy, benzimidazolíny, benzoxazolinóny, benzopiperazinóny, indanóny, dibázické deriváty kyseliny (amidinoaryl)propánovej, amidinofenylpyrolidíny, amidinofenylpyrolíny, amidinofenylizoxazolidíny, amidinoindoly, amidinoazoly, bis-arylsulfonylaminobenzamidové deriváty, in­hi­bí­to­ry pe­ptidového fak­to­ra Xa).

Zmesi, terapeutické kombinácie alebo spôsoby podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať jedno alebo viac antidiabetických liečiv na zníženie hladiny glukózy u človeka. Rôzne antidiabetické liečivá zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, liečivá ktoré znižujú príjem energie alebo potláčajú chuť do jedla, liečivá ktoré zvyšujú spotrebu energie a výživové delené látky. Vhodné anti­di­a­be­tic­ké liečivá zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, sulfonylmočovinu (ako je acetohexamid, chlórpropamid, gliamilid, gliklazid, glimepirid, glipizid, glyburid, glibenklamid, tolazamid, a tolbutamid), meglitinid (ako je repaglinid a nateglinid), biguanid (ako je metformín a buformín), tiazolidíndi­ón (ako je

troglitazón, rosiglitazón, pioglitazón, ciglitazón, englitazón a darglitazón), inhibítor α -glukozidázy (ako je akarbóza, miglitol, kamiglibóza a voglibóza), niektoré peptidy (ako je amlintid, pramlintid, exendín, a GLP-1 agonistické peptidy), a perorálne podávateľný inzulín alebo inzulínové látky na intestinálne použitie. Celková dávka hore opísaných antidiabetických liečiv môže byť všeobecne v rozmedzí od 0,1 do 1 000 mg na deň v jednej alebo v 2 až 4 delených dávkach.

V ďalších uskutočneniach tohto vynálezu možno v zmesiach a terapeutických kombináciách použiť zmesi ktorejkoľvek z farmakologických alebo terapeutických látok, opísaných hore.

Zmesi a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu možno podávať cicavcovi, ktorý takú liečbu potrebuje, v terapeuticky účinnom množstve na liečbu vaskulárnych stavov ako je hypertenzia. Zmesi a liečba môžu byť podávané ktorýmkoľvek vhodným spôsobom, ktorý zabezpečí, aby sa dosiahol styk podávaných zlúčenín s miestom účinku v tele, napríklad v plazme, pečeni alebo v tenkom čreve.

Dennú dávku hore opísaných rôznych zmesí a terapeutických kombinácií možno podávať pacientovi ako jednu dávku alebo vo viacerých delených dávkach. Delené dávky možno podávať napríklad 2 až 6 krát za deň. Možno použiť liekové formy s riadeným uvoľňovaním liečiva. Keď sa kardiovaskulárne látky a inhibítor(y) absorpcie sterolu podávajú oddelene, počet dávok každej zo zložiek za deň nemusí byť nevyhnutne rovnaký, napríklad jedna zložka môže mať dlhšiu dobu účinnosti ako druhá a preto ju bude treba podávať menej často ako druhú.

Farmaceutické liečebné prostriedky a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu môžu ďalej obsahovať jeden alebo viac farmaceuticky prípustných nosičov, jednu alebo viac pomocných látok a/alebo jednu alebo viac prísad. Príklady farmaceuticky prípustných nosičov zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, tuhé a/alebo tekuté nosiče ako je etanol, glycerol, voda a podobné. Podiel nosiča v liečebnom prostriedku môže byť v rozmedzí od približne 5 do približne 99 % hmotnostných, vzťahované na celkovú hmotnosť liečebného prostriedku alebo terapeutickej kombinácie. Príklady vhodných, farmaceuticky prípustných pomocných látok a prísad zahŕňajú netoxické kompatibilné plnivé, spojivá ako je škrob, látky podporujúce rozpad, tlmivé látky, konzervačné

prostriedky, antioxidanty, masťová, príchute, zahusťovače, farbivá, emulgátory a podobné. Podiel pomocnej látky alebo prísady môže byť v rozmedzí od približne 0,1 do približne 90 % hmotnostných vzhľadom na celkovú hmotnosť liečebného prostriedku alebo terapeutickú kombináciu. Odborníkov v tejto oblasti je zrejmé, že množstvo nosiča (nosičov), pomocných látok a prísad (ak sú prítomné) môže byť rôzne.

Liečebné prostriedky podľa tohto vynálezu možno podávať v ktorejkoľvek bežnej liekovej forme, výhodne v perorálnej dávkovej forme ako kapsuly, tablety, prášok, suspenzie alebo roztoky. Formulácie a farmaceutické prostriedky možno pripraviť bežnými, farmaceuticky prípustnými postupmi. Ďalej sa uvádza niekoľko príkladov prípravy dávkových formulácií.

Nasledujúce formulácie sú príkladmi dávkových foriem liekov podľa tohto vynálezu. V každej formulácii výraz "účinná zlúčenina I" znamená inhibítor absorpcie sterolu a výraz "účinná zlúčenina II" znamená kardiovaskulárnu látku, opísanú hore.

Príklad

Tablety

Poradové číslo	Zložka	mg/tabletu
1	Účinná zlúčenina I	10
2	Monohydrát laktózy NF	55
3	Mikrokryštalická celulóza	20
4	Povidón (K29-2) USP	4
5	Zosieťovaná karboxymetylcelulóza, sodná soľ	8
6	Laurylsíran sodný	2
7	Stearan horečnatý NF	1
spolu		100

Tablety uvedenej formulácie podľa tohto vynálezu možno podávať spolu s tabletami, kapsulami a inými formami, obsahujúcimi dávku účinnej zlúčeniny II, napríklad kardiovaskulárnej látky, ako je opísaná hore.

Spôsob prípravy

Zložka 4 sa zmieša s čistenou vodou vo vhodnom mixéri, čím sa získa spojivový roztok. Na zložky 1,2,6 a na časť zložky 5 sa v zariadení s fluidnou vrstvou rozpráši spojivový roztok a potom voda, čím sa získa granulát. Vo fluidizácii sa pokračuje až sa vlhký granulát vysuší. Vysušený granulát sa preoseje a zmieša so zložkou 3 a zvyškom zložky 5. Pridá sa zložka 7 a mixuje. Zmes sa lisuje na vyžadovanú veľkosť a hmotnosť vhodným tabletovacím zariadením.

Spoločné podávanie osobitne inhibítora absorpcie sterolu a osobitne formulácií obsahujúcich kardiovaskulárnu látku ako sa opisujú hore, v samostatných tabletách alebo kapsulách, je v tejto oblasti známe. Predpokladá sa, že keď sa dve účinné látky podávajú ako jeden prostriedok, potom hore opísané dávkové formy pre jednu účinnú látku (pre inhibítora absorpcie sterolu) možno ľahko upraviť na liekové formy s viacerými účinnými látkami s využitím poznatkov, ktoré majú odborníci v tejto oblasti.

Hoci sa tento vynález týka znižovania koncentrácie alebo hladiny sterolu v plazme (najmä cholesterolu) liečbou s kombináciou účinných zložiek, alebo liečby kardiovaskulárnych stavov, porážky a obezity, pričom účinné zložky možno podávať oddelene, vynález sa týka aj kombinácie jednotlivých farmaceutických prostriedkov vo forme súpravy-sady. To znamená, že sa predpokladá použitie súpravy vtedy, keď dve jednotlivé zložky treba kombinovať: farmaceutický prostriedok obsahujúci najmenej jednu kardiovaskulárnu látku a oddelene farmaceutický prostriedok obsahujúci najmenej jeden inhibítora absorpcie sterolu ako sa opisujú hore. Súprava bude výhodne obsahovať pokyny na podávanie jednotlivých zložiek. Forma súpravy je výhodná najmä vtedy, keď jednotlivé zložky musia byť podávané v rozdielnych dávkových formách (napríklad perorálne a parenterálne) alebo sa podávajú v rôznych časových intervaloch.

Liečebné prostriedky a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu môžu inhibovať intestinálnu absorpciu cholesterolu u cicavcov (ako sa ukazuje v

nasledujúcom príklade) a môžu byť prospešné v liečbe a/alebo v prevencii vaskulárnych stavov ako je cievny zápal, ateroskleróza, hypercholesterolémia a sitosterolémia, porážka, obezita a na zníženie hladín cholesterolu v plazme u cicavcov, najmä u človeka.

V inom uskutočnení tohto vynálezu môžu zmesi a terapeutické kombinácie podľa tohto vynálezu inhibovať absorpciu sterolu alebo znížiť koncentráciu najmenej jedného sterolu v plazme, vybraného zo skupiny, ktorá zahŕňa fytosteroly (ako je sitosterol, kampesterol, stigmasterol a avenosterol), 5α -stanoly (ako je cholestanol, 5α -kampestanol, 5α -sitostanol). cholesterol a ich zmesi. Koncentráciu sterolov v plazme možno znížiť užívaním účinného množstva najmenej jedného liečebného prostriedku alebo terapeutickú kombináciu cicavcovi, ktorý takú liečbu potrebuje; liečebný prostriedok alebo terapeutická kombinácia obsahuje najmenej jednu kardiovaskulárnu látku a najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu, opísané hore. Zníženie koncentrácie sterolov v plazme môže byť v rozmedzí 1 až 70 %, prevážne približne 10 až 50 %. Spôsoby merania celkového krvného cholesterolu a celkového LDL cholesterolu sú odborníkom známe a zahŕňajú napríklad spôsoby opísané v PCT WO 99/38 498 na strane 11, čo sa tu zahŕňa týmto odkazom. Spôsoby stanovenia hladiny ďalších sterolov v sére sa opisujú v publikácii: H. Gylling a ďalší, "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population" J. Lipid. Res. 40, 593 až 600 (1999).

Vynález sa bližšie ozrejmuje v nasledujúcich príkladoch, ktoré ale neznamenajú nijaké obmedzenie vynálezu. Pokiaľ sa neuvádza inak, všetky časti a percentá v ďalej uvedených príkladoch ako aj v opise sú hmotnostné.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad

Príprava zlúčeniny vzorca II

Reakčný krok 1

Do roztoku (S)-4-fenyl-2-oxazolidinónu (41 g, 0,25 mol) v dichlórmetáne (200 ml) sa pridal 4-dimetylamínopyridín (2,5 g, 0,02 mol) a trietylamin (84,7 ml, 0,61

mol) a reakčná zmes sa ochladila na 0 °C. Potom sa v priebehu hodiny po kvapkách pridal metyl-4-(chlórformyl)butyrát (50 g, 0,3 mol) vo forme roztoku v dichlórmetáne (375 ml), a potom sa reakčná zmes nechala zohriať na 22 °C. Po 17 hodinách sa pridala voda a kyselina sírová (1M roztok, 100 ml), vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa postupne premyla roztokom hydroxidu sodného (10%-ný), roztokom NaCl (nasýtený) a vodou. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a skoncentrovala, čím sa získal semikryštalický produkt.

Reakčný krok 2

Do roztoku chloridu titaničitého (18,2 ml, 0,165 mol) v dichlórmetáne (600 ml) sa pri 0 °C pridal izopropoxid titaničitý (16,5 ml, 0,055 mol). Po 15 minútach sa pridal produkt z reakčného kroku 1 (49,0 g, 0,17 mol) vo forme roztoku v dichlórmetáne (100 ml). Po 5 minútach sa pridal diizopropyletylamín (DIPEA) (65,2 ml, 0,37 mol) a reakčná zmes sa hodinu miešala pri 0 °C; reakčná zmes sa potom ochladila na -20 °C a pridal sa tuhý 4-benzyloxybenzylidén(4-fluór)anilín (114,3 g, 0,37 mol). Reakčná zmes sa 4 hodiny intenzívne miešala pri -20 °C, potom sa po kvapkách v priebehu 15 minút pridal roztok kyseliny octovej v CH₂Cl₂; reakčná zmes sa potom nechala zohriať na 0 °C a pridal sa roztok kyseliny sírovej (1 M roztok). Reakčná zmes sa miešala ďalšiu hodinu, potom sa vrstvy oddelili, organická vrstva sa premyla vodou a sušila. Surový produkt sa kryštalizoval z prostredia etanolu/vody, čím sa získal čistý medziprodukt.

Reakčný krok 3

Do roztoku produktu z predchádzajúceho reakčného kroku 2 (8,9 g, 14,9 mmol) v toluéne (100 ml) pri 50 °C sa pridal *N,O*-bis(trimetylsilyl)acetamid (BSA) (7,50 ml, 30,3 mmol). Po pol hodine sa pridal tuhý TBAF (0,39 g, 1,5 mmol) a reakčná zmes sa miešala ďalšie 3 hodiny pri 50 °C. Potom sa ochladila na 22 °C a pridal sa metanol (10 ml). Reakčná zmes sa premyla zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (1M roztok HCl), roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1M roztok) a chloridom sodným (nasýteným roztokom). Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým.

Reakčný krok 4

Do roztoku produktu z reakčného kroku 3 (0,94 g, 2,2 mmol) v metanole (3 ml) sa pridala voda (1 ml) a monohydrát hydroxidu lítneho (102 mg, 2,4 mmol). Reakčná zmes sa hodinu miešala pri 22 °C a potom sa pridala ďalší podiel monohydrátu hydroxidu lítneho (54 mg, 1,3 mmol). Reakčná zmes sa miešala ďalšiu hodinu a potom sa pridala zriedená kyselina chlorovodíková (1 M roztok) a EtOAc, vrstvy sa oddelili, organická vrstva sa sušila a skoncentrovala vo vákuu. Získaný odparok (0,91 g, 2,2 mmol) sa rozpustil v dichlórmétáne a pri 22 °C pridali ClCOCOCI (0,29 ml, 3,3 mmol) a zmes sa 16 hodín miešala. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo vo vákuu.

Reakčný krok 5

Do účinne miešanej suspenzie chloridu 4-fluórfenylzinočnatého (4,4 mmol), pripraveného z 4-fluórfenylmagnéziumbromidu (1M roztok v THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) a chloridu zinočnatého (0,6 g, 4,4 mmol), sa pridalo tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0,25 g, 0,21 mmol) a následne produkt z reakčného kroku 4 (0,94 g, 2,2 mmol) vo forme roztoku v THF (2 ml). Reakčná zmes sa hodinu miešala pri 0 °C a potom 0,5 hodiny pri 22 °C. Potom sa pridala zriedená kyselina chlorovodíková (1M roztok, 5 ml) a zmes sa extrahovala EtOAc. Organická vrstva sa skoncentrovala a olejovitý zvyšok sa chromatograficky čistil s použitím silikagélu, čím sa získal 1-(4-fluórfenyl)-4(*S*)-(4-hydroxyfenyl)-3(*R*)-(3-oxo-3-fenylpropyl)-2-azetidín:

HRMS počítané pre $C_{24}H_{19}F_2NO_3$ = 408,1429, stanovené 408,1411.

Reakčný krok 6

Do produktu z reakčného kroku 5 (0,95 g, 1,91 mmol) v THF (3 ml) sa pridali (*R*)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrolo-[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (120 mg, 0,43 mmol) a zmes sa schladila na -20 °C. Po 5 minútach sa po kvapkách v priebehu 0,5 hodiny pridali bórhydrid-dimetylsulfidový komplex (2M roztok v THF, 0,85 ml, 1,7 mmol). Spolu po 1,5 hodine sa pridali metanol a potom zriedená kyselina chlorovodíková (1M roztok) a reakčná zmes sa extrahovala EtOAc, čím sa získala zlúčenina 6A-1 1-(4-fluórfenyl)-3(*R*)-[3(*S*)-(4-fluórfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-

(S)-[4-(fenylmetoxy)fenyl]-2-azetidinón vo forme olejovitej látky. ^1H NMR v CDCl_3 (d, $\text{H}_3 = 4,68$, $J = 2,3$ Hz). CI (M^+H) 500.

Použitím zlúčeniny (S)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1*H*,3*H*-pyrolo-[1,2-*c*]-[1,3,2]oxazaborolu sa získa zodpovedajúci 3(*R*)-hydroxypropylazetidinón (zlúčenina 6B-1) ^1H NMR v CDCl_3 (d $\text{H}_3 = 4,69$, $J = 2,3$ Hz). CI (M^+H) 500.

Do roztoku zlúčeniny 6A-1 (0,4 g, 0,8 mmol) v etanole (2 ml) sa pridalo 10%-né paládium na uhlíku (0,03 g) a reakčná zmes sa 16 hodín miešala pod tlakom 0,42 MPa (60 psi) plynného vodíka. Reakčná zmes sa potom sfiltrovala a rozpúšťadlo sa z filtrátu odparilo, čím sa získala zlúčenina 6A. Teplota topenia produktu bola 164 až 166 °C; CI (M^+H) 410. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 28,1^\circ$ (c 3, CH_3OH).

Prvková analýza,

počítaná pre $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: 70,41 % C, 5,17 % H, 3,42 % N;

stanovené 70,25 % C, 5,19 % H, 3,54 % N.

Podobne spracovaním zlúčeniny 6B-1 sa získa zlúčenina 6B. Teplota topenia produktu bola 129,5 až 132,5 °C; CI (M^+H) 410.

Prvková analýza,

počítaná pre $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: 70,41 % C, 5,17 % H, 3,42 % N;

stanovené 70,30 % C, 5,14 % H, 3,52 % N.

Reakčný krok 6' (alternatíva):

Do roztoku produktu z reakčného kroku 5 (0,14 g, 0,3 mmol) v etanole (2 ml) sa pridá 10%-né paládium na uhlíku (0,03 g) a reakčná zmes sa mieša 16 hodín pod tlakom plynného vodíka 0,42 MPa (60 psi). Reakčná zmes sa sfiltruje a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa zmes zlúčenín 6A a 6B v pomere 1:1.

Odborníkom v tejto oblasti techniky je zrejmé, že v opísaných uskutočneniach možno urobiť zmeny bez toho, aby sa opustil široký inventívny koncept tohto vynálezu. Je preto zrejmé, že vynález nie je obmedzovaný jednotlivými opísanými uskutočneniami, ale je mienený tak, aby zahŕňal všetky úpravy, ktoré sú v rámci podstaty a rozsahu tohto vynálezu, ako sú určené pripojenými nárokmi.

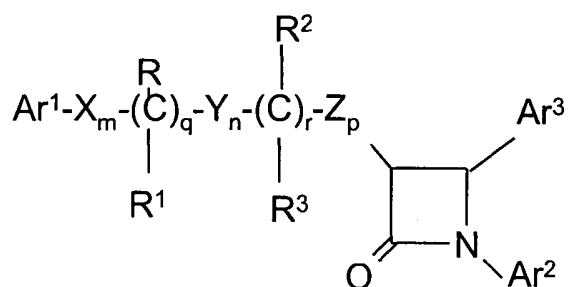
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zmes, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje:

(a) najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ alebo solvát, alebo prekursor najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho soli alebo solvátu a

(b) najmenej jednu kardiovaskulárnu látku na liečenie vaskulárnych stavov, ktorá je iná ako najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu.

2. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec I



(I)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca I, alebo ich izomérov, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorom:

Ar¹ a Ar² sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a R⁴-substituovaný aryl;

Ar³ je aryl alebo R⁵-substituovaný aryl;

X, Y a Z sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa -CH₂-, -CH(nižší alkyl)- a -C(di-nižší alkyl)-;

R a R² sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ a -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ a R³ sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, nižší alkyl a aryl;

q je 0 alebo 1;

r je 0 alebo 1;

m, n a p sú vzájomne nezávisle vybrané z 0, 1, 2, 3 alebo 4; za predpokladu, že najmenej jedno z q a r je 1, a súčet m, n, q a r je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; a za predpokladu, že p je 0 a r je 1, súčet m, q a n je 1, 2, 3, 4 alebo 5;

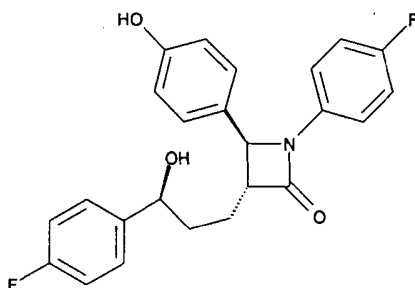
R^4 znamená 1 až 5 substituentov vzájomne nezávisle vybraných zo skupiny, ktorá zahŕňa nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylén})COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén;

R^5 znamená 1-5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny, ktorá zahŕňa $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylén})COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 a R^8 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, nižší alkyl, aryl a arylom substituovaný nižší alkyl; a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl.

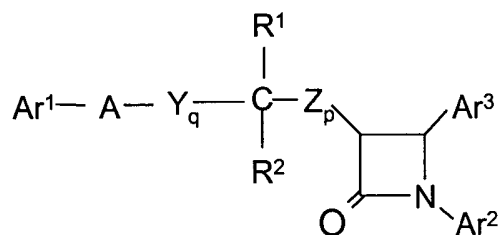
3. Zmes podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že inhibitor absorpcie sterolu má vzorec II



(II)

alebo jeho farmaceuticky prípustné soli alebo solváty, alebo prekursorzory zlúčeniny vzorca II alebo ich solí alebo solvátov.

4. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má vzorec III



(III)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca III alebo ich izomérov, alebo prekursorzory zlúčenín všeobecného vzorca III alebo ich izomérov, solí alebo solvátov,
v ktorom:

Ar^1 je R^3 -substituovaný aryl;

Ar^2 je R^4 -substituovaný aryl;

Ar^3 je R^5 -substituovaný aryl;

Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH$ (nižší alkyl)- a $-C$ (di-nižší alkyl)-;

A je vybrané z $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$;

R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)-NR^6R^7$;

R^2 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl a aryl; alebo R^1 a R^2 spolu sú $=O$;

q je 1, 2 alebo 3;

p je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

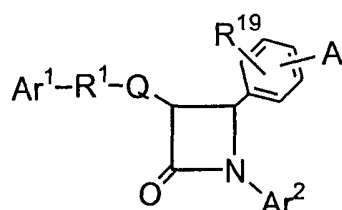
R^5 znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -nižší alkyl, $-NR^6SO_2$ -aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}$ -alkyl, $S(O)_{0-2}$ -aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CO-NR^6R^7$, *o*-halogén, *m*-halogén, *o*-nižší alkyl, *m*-nižší alkyl, $-(\text{nižší alkylén})-COOR^6$, a $-CH=CH-COOR^6$;

R^3 a R^4 sú vzájomne nezávisle 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^5 , vodík, *p*-nižší alkyl, aryl, $-NO_2$, $-CF_3$ a *p*-halogén;

R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, aryl a arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl; a

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl.

5. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec IV



(IV)

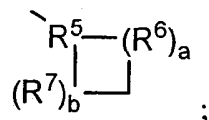
alebo izoméry zlúčenín všeobecného vzorca IV, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca IV alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca IV, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca IV alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorom:

A je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, R^2 -substituovaný heteroaryl, R^2 -substituovaný benzokondenzovaný heterocykloalkyl, a R^2 -substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl;

Ar^1 je aryl alebo R^3 -substituovaný aryl;

Ar^2 je aryl alebo R^4 -substituovaný aryl;

Q je väzba, alebo s uhlíkom v polohe 3 kruhu azetidínónu tvorí spiroskupinu



a

R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

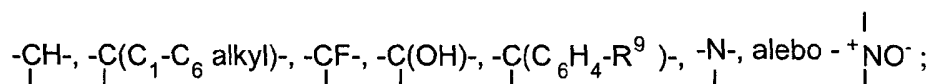
$-(CH_2)_q-$, pričom q je 2 až 6, za predpokladu, že Q tvorí spirokruh, q môže byť tiež nula alebo 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, pričom G je $-O-$, $-C(O)-$, fenylén, $-NR^8-$ alebo $-S-(O)_{0-2}-$, e je 0 až 5 a r je 0 až 5 za predpokladu, že súčet e a r je 1 až 6;

$-(C_2-C_6 \text{ alkenylén})-$; a

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 cykloalkylén, f je 1 až 5 a g je 0 až 5, za predpokladu, že súčet f a g je 1 až 6;

R^5 je vybrané z:

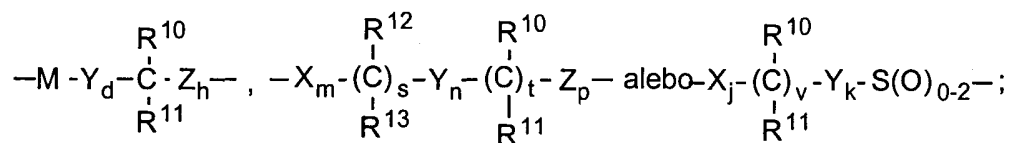


R^6 a R^7 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6 \text{ alkyl}))$, $-CH=CH-$ a $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; alebo R^5 spolu so susedným R^6 , alebo R^5 spolu so susedným R^7 , tvoria skupinu $-CH=CH-$ alebo $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že obidva nie sú nula; za predpokladu, že R^6 je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, potom a je 1; za predpokladu, že R^7 je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, potom b je 1; za predpokladu že a je 2 alebo 3, potom substituenty R^6 môžu byť rovnaké alebo

rôzne; a za predpokladu že b je 2 alebo 3, potom substituenty R^7 môžu byť rovnaké alebo rôzne;

a ak Q je väzba, potom R^1 môže byť vybrané tiež z:



kde M je -O-, -S-, -S(O)- alebo -S(O)₂-;

X, Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- a -C(di-(C₁-C₆) alkyl);

R^{10} a R^{12} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O-(CO)OR¹⁶ a -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R^{11} a R^{13} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C₁-C₆)alkyl a aryl; alebo R^{10} a R^{11} spolu sú =O, alebo R^{12} a R^{13} spolu sú =O;

d je 1, 2 alebo 3;

h je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

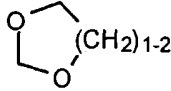
s je 0 alebo 1; t je 0 alebo 1; m, n a p sú nezávisle 0 až 4; za predpokladu, že najmenej jeden z s a t je 1, súčet m, n, p, s a t je 1 až 6; za predpokladu, že p je 0 a t je 1, súčet m, s a n je 1 až 5; a za predpokladu, že p je 0 a s je 1, potom súčet m, t a n je 1 až 5;

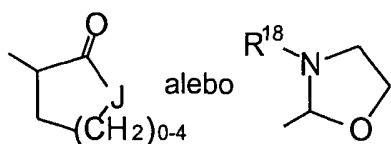
v je 0 alebo 1;

j a k sú nezávisle 1 až 5, pričom súčet j, k a v je 1 až 5;

R^2 znamená 1 až 3 substituenty na uhlíkových atónoch kruhu, pričom substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkinyl, (C₃-C₆)cykloalkyl, (C₃-C₆)cykloalkenyl, R^{17} -substituovaný aryl, R^{17} -substituovaný benzyl, R^{17} -substituovaný benzyloxy, R^{17} -substituovaný aryloxy, halogén, -NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵(C₁-C₆ alkylén)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆ alkylén)-, -NH-C(O)R¹⁶, OH, C₁-C₆ alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-

(C₁-C₆)alkyl, -NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ a -(C₁-C₆ alkylén)COOR¹⁴; pričom R² je substituent na heterocyklickom kruhu, R² je určené rovnako ako hore, alebo je

=O alebo ; a keď R² je substituent na substituovateľnom atóme dusíka v kruhu, potom je tento substituent vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, (C₁-C₆)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, hydroxy, -(CH₂)₁₋₆CONR¹⁸R¹⁸,



pričom J je -O-, -NH-, -NR¹⁸ - alebo -CH₂-;

R³ a R⁴ sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)-R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, -NR¹⁴(CO)OR¹⁶, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -(C₁-C₆ alkylén)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ a halogén;

R⁸ je vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ alebo -COOR¹⁴;

R⁹ a R¹⁷ vzájomne nezávisle znamenajú 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané zo skupiny substituentov, ktorá zahŕňa vodík, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH a halogén;

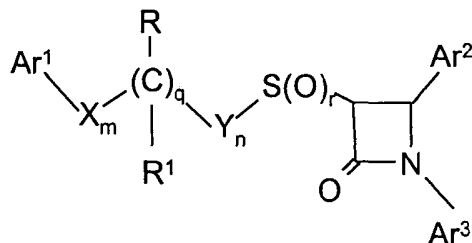
R¹⁴ a R¹⁵ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, (C₁-C₆)alkyl, aryl a arylom substituovaný (C₁-C₆)alkyl;

R¹⁶ je (C₁-C₆)alkyl, aryl alebo R¹⁷-substituovaný aryl;

R¹⁸ je vodík alebo (C₁-C₆)alkyl; a

R¹⁹ je vodík, hydroxy alebo (C₁-C₆)alkoxy.

6. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec V



(V)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca V alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca V, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca V alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorom:

Ar¹ je aryl, R¹⁰-substituovaný aryl alebo heteroaryl;

Ar² je aryl alebo R⁴-substituovaný aryl;

Ar³ je aryl alebo R⁵-substituovaný aryl;

X a Y sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -CH₂-, -CH(nižší alkyl)- a -C(di-nižší alkyl)-;

R je -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ alebo -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ je vodík, nižší alkyl alebo aryl; alebo R a R¹ spolu sú =O;

q je 0 alebo 1;

r je 0, 1 alebo 2;

m a n sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, za predpokladu, že súčet m, n a q je 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R⁴ znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CO-NR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(nižší alkylén)COOR⁶ a -CH=CH-COOR⁶;

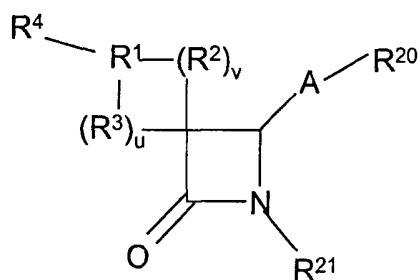
R^5 znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, halogén, $-(\text{nižší alkylén})COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, aryl a arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl;

R^9 je nižší alkyl, aryl alebo arylovou skupinou substituovaný nižší alkyl; a

R^{10} znamená 1 až 5 substituentov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén.

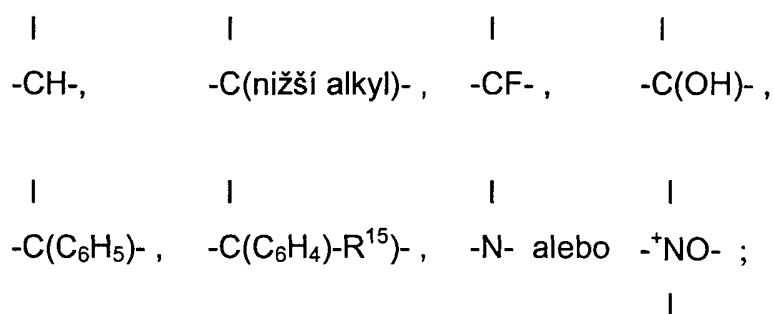
7. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec VI



(VI)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VI alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca VI, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca VI alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorom:

R^1 je



R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-nížší alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$; alebo R^1 spolu so susedným R^2 , alebo R^1 spolu so susedným R^3 , tvoria skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo a $-\text{CH}=\text{C}(\text{nižší alkyl})-$;

u a v sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3 za predpokladu, že obidva nie sú nula; za predpokladu, že R^2 je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$, potom v je 1; za predpokladu, že R^3 je $-\text{CH}=\text{CH}-$ alebo $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$, potom u je 1; za predpokladu, že v je 2 alebo 3, potom substituenty R^2 môžu byť rovnaké alebo rôzne; a za predpokladu, že u je 2 alebo 3, substituenty R^3 môžu byť rovnaké alebo rôzne;

R^4 je vybrané z

$\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, pričom m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, pričom q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, pričom Z je $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenylen, $-\text{N}(\text{R}^8)-$ alebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5 a r je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5 za predpokladu, že súčet e a r je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$; $\text{B}-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienylén})-$;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$, pričom Z je určené hore, a kde t je 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že súčet t a počtu uhlíkových atómov v alkylénovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

$\text{B}-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 cykloalkylén, f je 1, 2, 3, 4 alebo 5 a g je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5 za predpokladu, že súčet f a g je 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

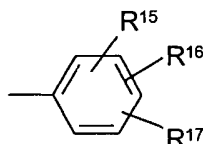
$\text{B}-(\text{CH}_2)_t-\text{V}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkenylén})-$, alebo

$B-(C_2-C_6 \text{ alkenylén})-V-(CH_2)_t-$, pričom V a t sú určené hore, za predpokladu, že súčet t a počtu uhlíkových atómov v alkylénovom reťazci je 2, 3, 4, 5 alebo 6;

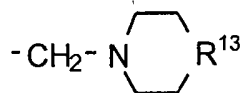
$B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, pričom Z a V sú určené hore a a, b a d sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 za predpokladu, že súčet a, b a d je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo $T-(CH_2)_s-$, pričom T je cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka a s je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6; alebo

R^1 a R^4 spolu tvoria skupinu $B-CH=C-\overset{|}{\text{C}}-$;

B je vybrané zo skupiny zahrnujúcej indanyl, indenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, heteroaryl alebo W-substituovaný heteroaryl, pričom heteroaryl je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl a furanyl, a pre dusík-obsahujúce heteroaryly ich N-oxidy, alebo



W znamená 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, hydroxy-nižší alkyl, nižší alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxy-karbonylalkoxy, (nižší alkoxyimino)-nižší alkyl, nižší alkándioyl, nižší alkyl-nižší-alkándioyl, alyloxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, benzyl, R^7 -benzyl, benzyloxy, R^7 -benzyloxy, fenoxý, R^7 -fenoxý, dioxolanyl, NO_2 , $N(R^8)(R^9)$, $N(R^8)(R^9)$ -nižší alkylén-, $N(R^8)(R^9)$ -nižší alkylényloxy-, $-OH$, -halogén, $-CN$, $-N_3$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-NHC(O)R^{10}$, $R^{11}O_2SNH-$, $(R^{11}O_2S)_2N-$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_{0-2}R^8$, *tert*-butyldimetyl-silyloxymetyl, $-C(O)R^{12}$, $-COOR^{19}$, $-CON(R^8)(R^9)$, $-CH=CHC(O)R^{12}$, -nižší alkylén- $C(O)R^{12}$, $R^{10}C(O)(\text{nižší alkylényloxy})-$, $N(R^8)(R^9)C(O)(\text{nižší alkylényloxy})-$ a



na substitúciu uhlíkových atómov tvoriacich kruh,

a substituenty na substituovanie dusíkových atómov heteroarylového kruhu (ak je kruh prítomný) sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-OH$, $N(R^8)(R^9)$ -nižší alkylén-, $N(R^8)(R^9)$ -nižší alkylényloxy-, $-S(O)_2NH_2$ a 2-(trimetylsilyl)-etoxymetyl;

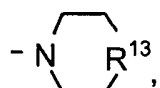
R^7 znamená 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, $-\text{COOH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{OH}$, a halogén;

R^8 a R^9 sú nezávisle H alebo nižší alkyl;

R^{10} je vybrané zo skupín nižší alkyl, fenyl, R^7 -fenyl, benzyl alebo R^7 -benzyl;

R^{11} je vybrané z OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R^7 -fenyl alebo R^7 - benzyl;

R^{12} je vybrané z H, OH, alkoxy, fenoxo, benzyloxy, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, nižší alkyl, fenyl alebo R^7 -fenyl,



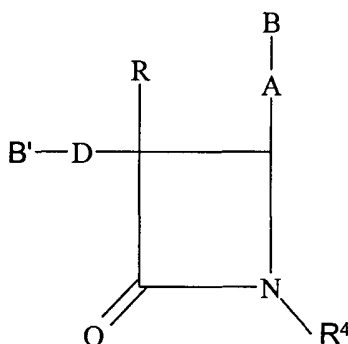
R^{13} je vybrané z $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{nižší alkyl})-$ alebo $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^{19}$;

R^{15} , R^{16} a R^{17} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a skupiny určené pre W; alebo R^{15} je vodík a R^{16} a R^{17} , spolu s príslušnými atómami uhlíka ku ktorým sú viazané tvoria dioxolanylový kruh;

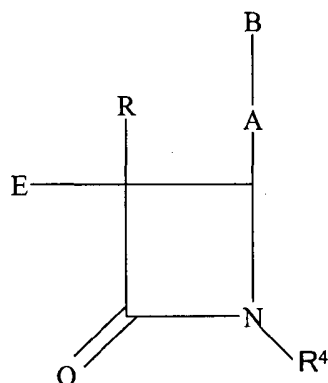
R^{19} je H, nižší alkyl, fenyl alebo fenyl-nižší alkyl; a

R^{20} a R^{21} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, benzokondenzovaný heteroaryl, W-substituovaný benzokondenzovaný heteroaryl a cyklopropyl, pričom heteroaryl je určený hore.

8. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec VIIA alebo VIIB



(VIIA)

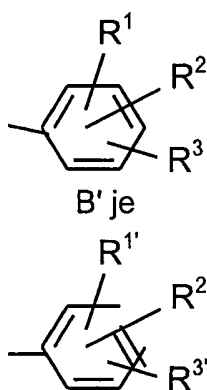


(VIIB)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VIIA alebo VIIB, alebo ich izomérov, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca VIIA alebo VIIB alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorých:

A je $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ alebo $-(\text{CH}_2)_p-$ pričom p je 0, 1 alebo 2;

B je



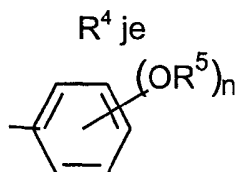
D je $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ alebo $-(\text{CH}_2)_q-$, pričom m je 1, 2, 3 alebo 4 a q je 2, 3 alebo 4;

E je C₁₀ až C₂₀ alkyl alebo $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \text{ to } \text{C}_{19})\text{-alkyl}$, pričom alkyl je nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený, alebo obsahuje jednu alebo viac dvojitých väzieb;

R je vodík, C₁-C₁₅ alkyl, pričom alkyl je nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený, alebo obsahuje jednu alebo viac dvojitých väzieb;

alebo $B-(CH_2)_r-$, pričom r je 0, 1, 2, alebo 3;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, karboxy, NO_2 , NH_2 , OH , halogén, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino, $-NHC(O)OR^5$, R^6O_2SNH- a $-S(O)_2NH_2$;

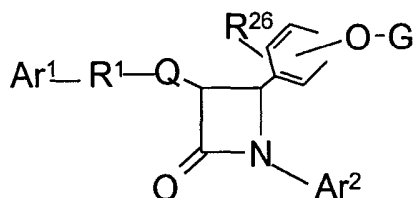


pričom n je 0, 1, 2 alebo 3;

R^5 je nižší alkyl; a

R^6 je OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl alebo substituovaný fenyl, pričom substituentami sú 1 až 3 skupiny nezávisle vybrané zo skupiny zlúčenín, zahŕňajúcej nižší alkyl, nižší alkoxy, karboxy, NO_2 , NH_2 , OH , halogén, nižší alkylamino a di-nižší alkylamino.

9. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec VIII



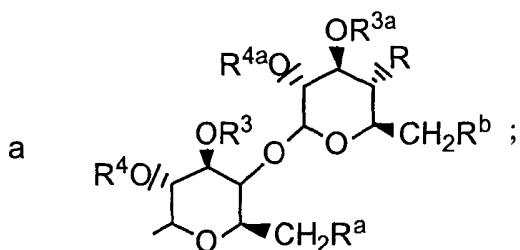
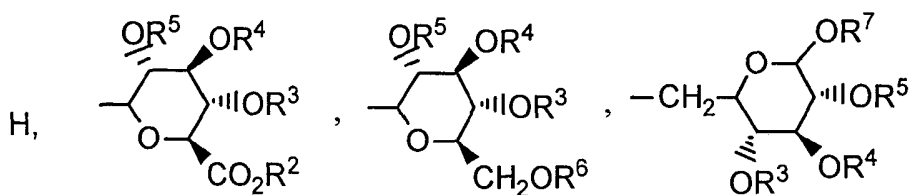
(VIII)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca VIII alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca VIII, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca VIII alebo ich izomérov, solí alebo solvátov,

v ktorom:

R^{26} je H alebo OG^1 ;

G a G^1 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej



za predpokladu, že R^{26} je H alebo OH, G nie je H;

R , R^a a R^b sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, -OH, halogén, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy alebo -W-R³⁰;

W je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- a -O-C(S)-N(R³¹)-;

R^2 a R^6 sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C₁-C₆)alkyl, aryl a aryl(C₁-C₆)alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl a -C(O)aryl;

R^{30} je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej R^{32} -substituovaný-T, R^{32} -substituovaný-T-(C₁-C₆)alkyl, R^{32} -substituovaný-(C₂-C₄)alkenyl, R^{32} -substituovaný-(C₁-C₆)alkyl, R^{32} -substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-(C₃-C₇)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R^{31} je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a (C₁-C₄)alkyl;

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

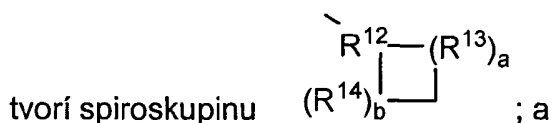
R^{32} znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, (C₁-C₄)alkyl, -OH, fenoxo, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy a

pyrolidinylkarbonyl; alebo R^{32} je kovalentná väzba a R^{31} , s dusíkom ku ktorému je viazaný a s R^{32} tvorí skupinu pyrolidinyl, piperidinyl, *N*-metyl-piperaziny, indoliny, alebo morfoliny, alebo skupinu (C_1-C_4) alkoxykarbonyl-substituovaný pyrolidinyl, piperidinyl, *N*-metylpiperaziny, indoliny alebo morfoliny;

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

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

Q je väzba alebo, s uhlíkovým atómom kruhu v polohe 3 azetidinónu,



R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

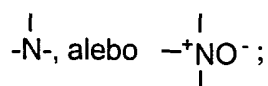
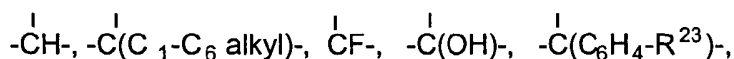
$-(CH_2)_q-$, pričom q je 2 až 6, s výhradou, keď Q tvorí spiro-kruh, q môže byť tiež 0 alebo 1;

$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, kde E je $-O-$, $-C(O)-$, fenylen, $-NR^{22}-$ alebo $-S(O)_{0-2}-$, e je 0 až 5 a r je 0 až 5, za predpokladu, že súčet e a r je 1 až 6;

$-(C_2-C_6)$ alkenylén-; a

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, pričom V je C_3-C_6 -cykloalkylén, f je 1 až 5 a g je 0 až 5, za predpokladu, že súčet f a g je 1 až 6;

R^{12} je



R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6 \text{ alkyl}))$, $-CH=CH-$ a $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; alebo R^{12} spolu s príslušným R^{13} , alebo R^{12} spolu s príslušným R^{14} tvoria skupinu $-CH=CH-$ alebo skupinu $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, s výhradou, že obidva nie sú nula;

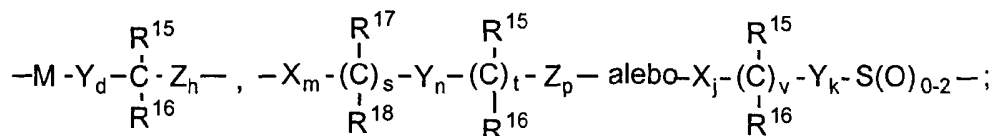
s výhradou, keď R^{13} je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a je 1;

s výhradou, keď R^{14} je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b je 1;

s výhradou, keď a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo rôzne; a

s výhradou, keď b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo rôzne;

a keď Q je väzba, potom R^1 môže byť tiež:



M je -O-, -S-, -S(O)- alebo -S(O)₂-;

X, Y a Z sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -CH₂-, -CH(C₁-C₆)alkyl- a -C(di-(C₁-C₆)alkyl);

R^{10} a R^{11} môžu byť 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)-NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂-R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylén)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ a halogén;

R^{15} a R^{17} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ a -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R^{16} a R^{18} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C₁-C₆)alkyl a aryl; alebo R^{15} a R^{16} spolu sú =O, alebo R^{17} a R^{18} spolu sú =O;

d je 1, 2 alebo 3;

h je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

s je 0 alebo 1; t je 0 alebo 1; m, n a p sú nezávisle 0 až 4;

s výhradou, že najmenej jeden z s a t je 1, a súčet m, n, p, s a t je 1 až 6;

s výhradou, keď p je 0 a t je 1, súčet m, s a n je 1 až 5;

za predpokladu, že keď p je 0 a s je 1, súčet m, t a n je 1 až 5;

v je 0 alebo 1;

j a k sú nezávisle 1 až 5, s výhradou, že súčet j, k a v je 1 až 5;

a keď Q je väzba a R^1 je
$$-X_j-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{(C)_v}}-Y_k-S(O)_{0-2}-$$
, Ar^1 môže byť tiež pyridyl, izoxazolyl, furanyl, pyrölyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl alebo pyridazinyl;

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

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

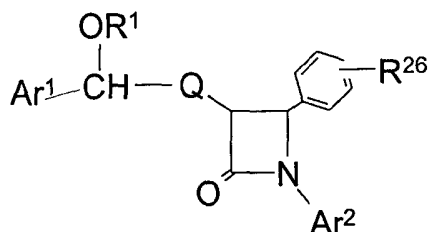
R^{22} je H, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{19}$ alebo $-COOR^{19}$;

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

a

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

10. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu má všeobecný vzorec IX



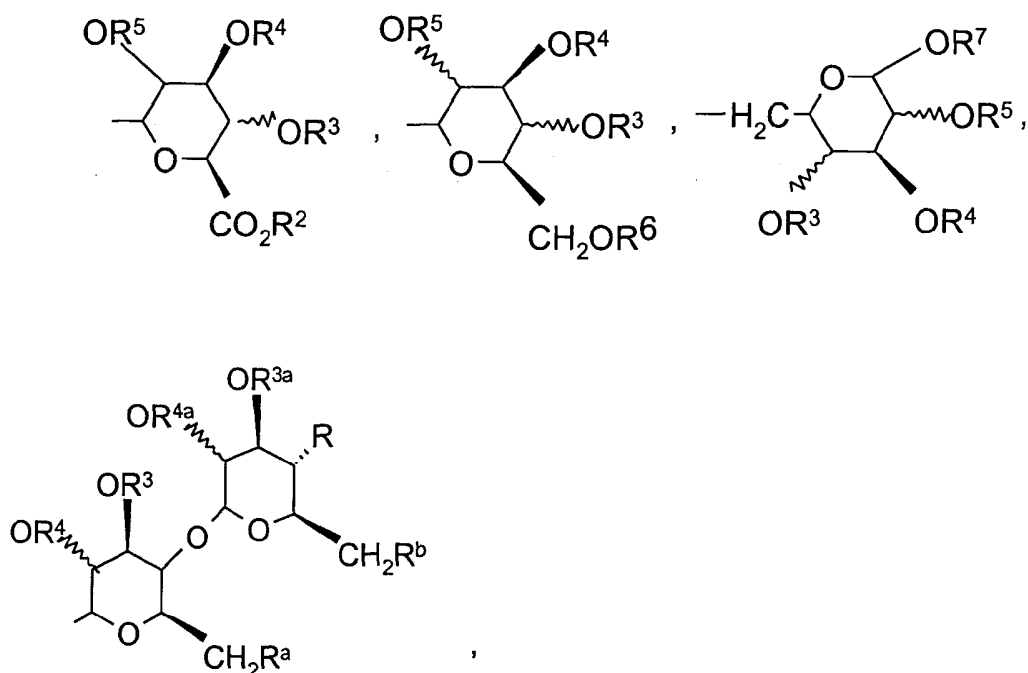
(IX)

alebo jeho izoméry, alebo farmaceuticky prípustné soli alebo solváty zlúčenín všeobecného vzorca IX alebo izomérov zlúčenín všeobecného vzorca IX, alebo prekursorov zlúčenín všeobecného vzorca IX alebo ich izomérov, solí alebo solvátov, v ktorom:

R^{26} je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa:

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluór; a
- d) chlór;

R^1 je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:



$-SO_3H$; prírodné alebo nie prírodné aminokyseliny.

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

W je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ a $-O-C(S)-N(R^{31})-$;

R^2 a R^6 sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H , (C_1-C_6) -alkyl, aryl a aryl (C_1-C_6) alkyl;

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

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

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

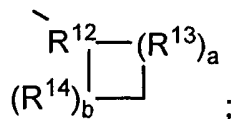
T je nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej fenylyl, furyl, tienyl, pyrolyl, oxazolylyl, izoxazolylyl, tiazolylyl, izotiazolylyl, benzotiazolylyl, tiadiazolylyl, pyrazolylyl, imidazolylyl a pyridyl;

R^{32} je nezávisle vybrané z 1 až 3 substituentov, nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, (C_1-C_4) alkyl, -OH, fenoxý, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) alkoxy, metyléndioxy, oxo, (C_1-C_4) alkylsulfanyl, (C_1-C_4) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl$, $-C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)_2$, $-C(O)-(C_1-C_4)alkyl$, $-C(O)-(C_1-C_4)alkoxy$ a pyrrolidinyľkarbonyľ; alebo R^{32} je kovalentná väzba a R^{31} , spolu s atómom dusíka ku ktorému je viazané a s R^{32} tvoria skupinu pyrrolidinyľ, piperidinyľ, *N*-metyl-piperazinyľ, indolinyľ alebo morfolinyľ, alebo (C_1-C_4) alkoxykarbonyľ-substituovanú pyrrolidinyľovú, piperidinyľovú, *N*-metylpiperazinyľovú, indolinyľovú alebo morfolinyľovú skupinu;

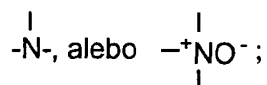
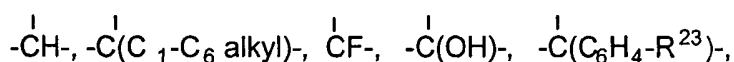
Ar^1 je aryl alebo R^{10} -substituovaný aryl; pyridyl, izoxazolyl, pyrolyľ, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, pirazinyľ, pyrimidinyľ alebo pyridazinyľ;

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

Q je $-(CH_2)_q-$, pričom q je 2 až 6, alebo spolu s atómom uhlíka v polohe 3 kruhu azetidínóu tvorí spiroskupinu



R^{12} je



R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6 \text{ alkyl}))$, $-CH=CH-$ a $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; alebo R^{12} spolu s príľahlým R^{13} , alebo R^{12} spolu s príľahlým R^{14} , tvoria skupinu $-CH=CH-$ alebo skupinu $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$;

a a b sú nezávisle 0, 1, 2 alebo 3, za predpokladu, že obidva nie sú nula;

za predpokladu, že R^{13} je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, potom a je 1;

za predpokladu, že R^{14} je $-CH=CH-$ alebo $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b je 1;

za predpokladu, že a je 2 alebo 3, substituenty R^{13} môžu byť rovnaké alebo rôzne;

za predpokladu, že b je 2 alebo 3, substituenty R^{14} môžu byť rovnaké alebo rôzne;

R^{10} a R^{11} sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej 1 až 3 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej (C_1-C_6) alkyl, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)-OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $-NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}-CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylén})-COOR^{19}$, $-CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a halogén;

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

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

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

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

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

11. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jedna kardiovaskulárna látka na liečenie vaskulárnych stavov je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa kanálové blokátory, adrenergne blokátory, adrenergne stimulatory, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antihypertenzné látky, angiotenzín II receptorové antagonisty, antianginózne látky, koronárne vazodilátory, diuretiká a ich kombinácie.

12. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jedna kardiovaskulárna látka je adrenergný blokátor.

13. Zmes podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že adrenergným blokátorom je α -receptorový inhibitor vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa hydrochlorid

fenspiridu, hydrochlorid labetalolu, proroxan, hydrochlorid alfuzosínu a ich kombinácie.

14. Zmes podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že adrenergným blokátorom je β -receptorový inhibítor, vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa acebutolol, hydrochlorid acebutololu, hydrochlorid alprenololu, atenolol, hydrochlorid bunololu, hydrochlorid karteolololu, hydrochlorid celiprololu, hydrochlorid cetamololu, hydrochlorid vikloprololu, hydrochlorid dexpropranololu, hydrochlorid diacetololu, hydrochlorid dilevalolu, hydrochlorid esmololu, hydrochlorid exaprololu, síran fletololu, hydrochlorid labetalolu, hydrochlorid levobetaxololu, hydrochlorid levobunololu, hydrochlorid metalolu, metoprolol, vínan metoprololu, nadolol, síran pamatololu, síran penbutololu, praktolol, hydrochlorid propranololu, hydrochlorid sotalolu, timolol, timololmalát, hydrochlorid tiprenololu, tolamolol, bisoprolol, bisoprololfumarát, nebivolol a ich kombinácie.

15. Zmes podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že edrenergný blokátor je vybraý zo skupiny, ktorá zahŕňa bretyliumtosylát, dihydroergotamín-mesylát, fentolamínmesylát, solypertínvínan, hydrochlorid zolertínu, karvedilol, hydrochlorid labetalolu a ich kombinácie.

16. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je blokátor vápnikových kanálov.

17. Zmes podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že blokátor vápnikových kanálov je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa kleníazemmaleát, amlodipínbesylát, isradipín, nimodipín, felodipín, nilvadipín, nifedipín, hydrochlorid teludipínu, hydrochlorid díltiazemu, belfosdil, hydrochlorid verapamilu, fostedil a ich kombinácie.

18. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE).

19. Zmes podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že inhibítor angiotenzínového enzýmu je vybraný zo skupiny hydrochlorid benazeprilu, benazeprilát, kaptopril, hydrochlorid delaprilu, sodná soľ fosinoprilu, libenzapril, hydrochlorid moexiprilu, pentopril, perindopril, hydrochlorid chinaprilu, chinaprilát, hydrochlorid spiraprilu, spiraprilát, teprotid, enalaprilmaleát, lizinopril, vápenatá soľ zofenoprilu, perindopril erbumín a ich kombinácie.

20. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je adrenergný stimulátor.

21. Zmes podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že adrenergný stimulátor je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa kombinovaný produkt chlórťiazidu a metyldopy, kombinovaný produkt hydrochlórťiazidu metyldopy a metyldopy, hydrochlorid klonidínu, klonidín, kombinovaný produkt chlórťalidónu a hydrochloridu klonidínu, hydrochlorid guanfacínu a ich kombinácie.

22. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je antihypertenzná látka.

23. Zmes podľa nároku 22, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že anti-hypertenzná látka je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa altiazid, benztiazid, kapropril, karvedilol, sodnú soľ chlórťiazidu, hydrochlorid klonidínu, cyklotiazid, hydrochlorid delaprilu, hydrochlorid dilevalolu, doxazosínmesylát, sodnú soľ fosinoprilu, hydrochlorid guafacínu, metyldopu, metoprololsukcinát, hydrochlorid moexiprilu, monatepilmaleát, hydrochlorid pelanserínu, hydrochlorid phenoxybenzénamínu, hydrochlorid prazosínu, primidolol, hydrochlorid chinaprilu, chinaprilát, ramipril, hydrochlorid terazosínu, kandesartan, kandesartan cilexetil, telmisartan, amlodipínmesylát, amlodipínmaleát, hydrochlorid bevantololu a ich kombinácie.

24. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je angiotenzín II receptorový antagonista.

25. Zmes podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že angiotenzín II receptorový antagonista je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa kandesartan, irbesartan, draselnú soľ losartanu, kandesartan cilexetil, telmisartan a ich kombinácie.

26. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je antianginózna látka.

27. Zmes podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že antianginózna látka je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa amlodipínbesylát, amlodipínmaleát, hydrochlorid betaxololu, hydrochlorid bevantololu, hydrochlorid butoprozínu, karvedilol, cinepazetmaleát, metoprololsukcinát, molsidomín, monatepilmaleát, primidolol, hydrochlorid ranolazínu, tosifén, hydrochlorid verapamilu a ich kombinácie.

28. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je koronárny vazodilátor.

29. Zmes podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že koronárny vazodilátor je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa fostedil, hydrochlorid azaklorzínu, hydrochlorid chromonaru, klonitrát, hydrochlorid ditiazemu, dipyridamol, droprenilamín, tetranitrát erytritylu, dinitrát izosorbidu, mononitrát izosorbidu, lidoflazín, hydrochlorid mioflazínu, mixidín, molsidomín, nicorandil, nifedipín, nisoldipín, nitroglycerín, hydrochlorid oxprenololu, pentrinitrol, perhexilínmaleát, prenylamín, propatylitrát, hydrochlorid terodilínu, tolamotol, verapamil a ich kombinácie.

30. Zmes podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je diuretikum.

31. Zmes podľa nároku 30, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že diuretikum je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa kombinovaný produkt hydrochlórtiazidu a spironolaktónu a kombinovaný produkt hydrochlórtiazidu a triamterénu.

32. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jednou kardiovaskulárnou látkou je hydrochlorid labetolu.

33. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jedna kardiovaskulárna látka na liečbu vaskulárnych stavov sa podáva cicavcovi v množstve v rozmedzí od približne 50 do približne 3 000 miligramov kardiovaskulárnej látky za deň.

34. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu sa podáva cicavcovi v množstve v rozmedzí od približne 0,1 do približne 1 000 miligramov inhibítora absorpcie sterolu za deň.

35. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden inhibítor biosyntézy cholesterolu.

36. Zmes podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden inhibítor biosyntézy cholesterolu zahŕňa najmenej jeden HMG CoA reductázový inhibítor.

37. Zmes podľa nároku 36, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden HMG CoA reductázový inhibítor zahŕňa lovastatín, pravastatín, fluvastatín, simvastatín, atorvastatín, rosuvastatín, rivastatín, cerivastatín a ich zmesi.

38. Zmes podľa nároku 37, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že najmenej jeden HMG CoA reductázový inhibítor zahŕňa simvastatín.

39. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden sekvestrant žlčovej kyseliny.

40. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden acylCoA:cholesterol O-acyltransferázový inhibítor.

41. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje probukol alebo jeho derivát.

42. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden aktivátor receptora lipoproteínu nízkej hustoty (LDL).

43. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jednu omega-3 mastnú kyselinu.

44. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jednu prírodnú, vo vode rozpustnú vlákninu.

45. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje najmenej jeden antioxidant alebo vitamín.

46. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu vaskulárnych stavov, obezity, diabetes alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zmesi podľa nároku 1 a farmaceuticky prípustný nosič.

47. Spôsob liečby alebo prevencie vaskulárnych stavov, diabetes, obezity, alebo spôsob zníženia koncentrácie sterolu v plazme cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa krok podávania cicavcovi, ktorý to potrebuje:

(a) účinného množstva najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho farmaceuticky prípustnej soli alebo solvátu, alebo prekursora najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu, alebo jeho soli alebo solvátu; a

(b) účinného množstva najmenej jednej kardiovaskulárnej látky, ktorá je iná ako inhibítor absorpcie sterolu.

48. Spôsob podľa nároku 47, vyznačujúci sa tým, že vaskulárnym stavom je hyperlipidémia.

49. Terapeutická kombinácia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje:

(a) prvé množstvo najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu alebo jeho farmaceutickej soli alebo solvátu, alebo prekursora najmenej jedného inhibítora absorpcie sterolu alebo jeho soli alebo solvátu; a

(b) druhé množstvo najmenej jednej kardiovaskulárnej látky, inej ako je najmenej jeden inhibítor absorpcie sterolu,

pričom uvedené prvé množstvo a uvedené druhé množstvo spolu tvoria terapeuticky účinné množstvo na liečenie alebo prevenciu vaskulárneho stavu, obezity, diabetes alebo na zníženie koncentrácie sterolu v plazme cicavca.