



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2003126186/15**, 25.01.2002

(30) Приоритет: 26.01.2001 US 60/264,396
 26.01.2001 US 60/264,600
 26.01.2001 US 60/264,275
 21.09.2001 US 60/323,842

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005 Бюл. № 7

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 26.08.2003

(86) Заявка РСТ:
 US 02/01196 (25.01.2002)

(87) Публикация РСТ:
 WO 02/05873 (01.08.2002)

Адрес для переписки:
 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
 Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
 Сапельников и партнеры", В.П.Квашнину

(71) Заявитель(и):
 ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Автор(ы):
 КОСОГЛОУ Тедди (US),
 РЕСС Радьярд Джозеф (US),
 СТРОУНИ Джон (US),
 ВЕЛТРИ Энрико П. (US),
 ХАУЕР Вилльям (US)

(74) Патентный поверенный:
 Квашнин Валерий Павлович

(54) **КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА (ИНГИБИТОРОВ) ВСАСЫВАНИЯ СТЕРИНА С
 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ АГЕНТОМ (АГЕНТАМИ), ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
 ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СОСУДОВ**

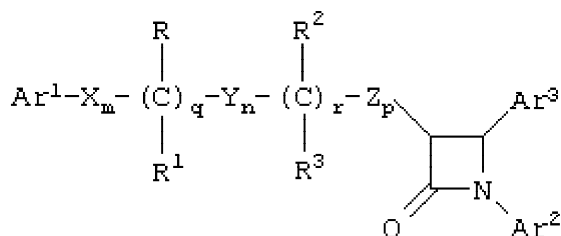
Формула изобретения

1. Композиция, включающая

(а) по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или пролекарственную форму, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина или его соли или сольвата; и

(б) по крайней мере, один сердечно-сосудистый агент, предназначенный для лечения сосудистых патологических состояний, который отличается от, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина.

2. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (I) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (I) или их изомеров, солей или сольватов, где

Ar¹ и Ar² независимо выбраны из группы, включающей арил и R⁴ - замещенный арил;

Ar³ означает арил или R⁵ - замещенный арил;

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

R и R² независимо выбраны из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ и -O(CO)NR⁶R⁷;

R¹ и R³ независимо выбраны из группы, включающей водород, низший алкил и арил;

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

m, n и p независимо выбраны из группы значений, равных 0, 1, 2, 3 или 4; при условии, что, по крайней мере, один из q и r равен 1 и сумма m, n, p, q и r равна 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и при условии, что, если p равно 0 и r равно 1, сумма m, q и n равна 1, 2, 3, 4 или 5;

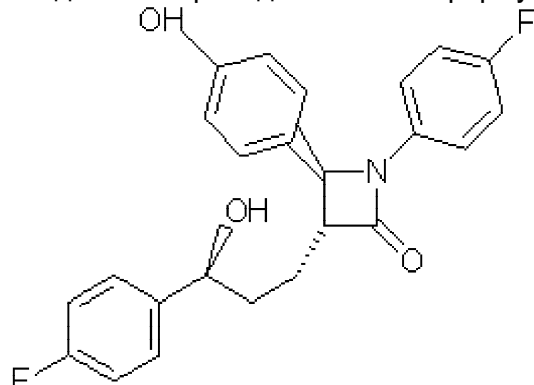
R⁴ означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)R⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN, -NO₂ и галоген;

R⁵ означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, включающей водород, низший алкил, арил и содержащий арильный заместитель низший алкил; и

R⁹ означает низший алкил, арил или содержащий арильный заместитель низший алкил.

3. Композиция по п.2, в которой ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение приведенной ниже формулы (II)

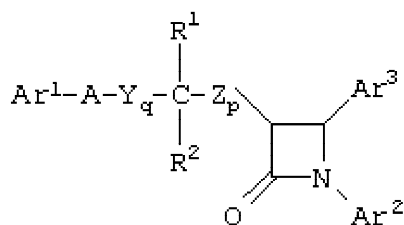


(II)

или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты, или пролекарственные формы соединения формулы (II) или его солей или сольватов.

4. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина

представляет собой соединение формулы (III)



(III)

или его изомеры, или фармацевтически приемлемые с точки зрения соли или сольваты соединений формулы (III) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (III) или их изомеров, солей или сольватов, причем в приведенной выше формуле (III)

Ar¹ означает R³ - замещенный арил;

Ar² означает R⁴ - замещенный арил;

Ar³ означает R⁵ - замещенный арил;

Y и Z независимо выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH(низший алкил)- и -C(ди-(низший алкил))-;

A выбран из группы, включающей -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

R¹ выбран из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ и -O(CO)NR⁶R⁷;

R² выбран из группы, включающей водород, низший алкил и арил; или R¹ и

R² совместно означают =O;

q равно 1, 2 или 3;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

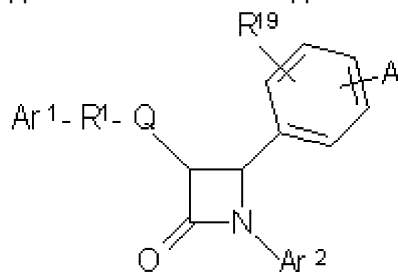
R⁵ означает 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-низший алкил, -NR⁶SO₂-арил, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-алкил, S(O)₀₋₂-арил, -O(CH₂)₂₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, о-галоген, м-галоген, о-низший алкил, м-низший алкил, -(низший алкилен)-COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей R⁵, водород, п-низший алкил, арил, -NO₂, -CF₃ и п-галоген;

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, включающей водород, низший алкил, арил и содержащий арильный заместитель низший алкил; и

R⁹ означает низший алкил, арил или содержащий арильный заместитель низший алкил.

5. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (IV)

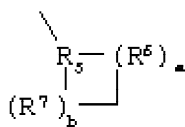


(IV)

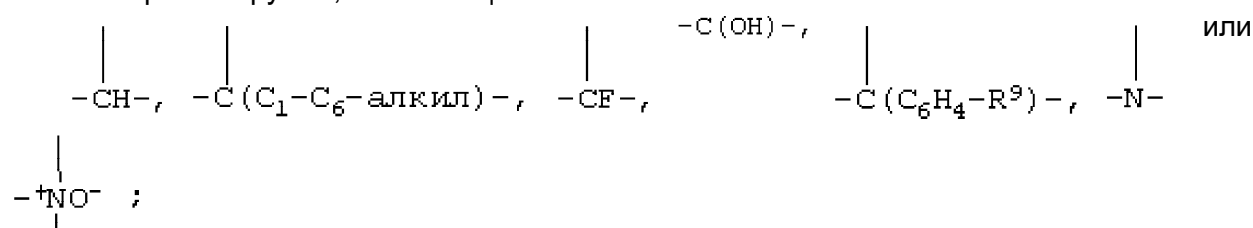
или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (IV) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (IV) или их изомеров, солей или сольватов, причем в приведенной выше формуле (IV)

A выбран из группы, включающей R² - замещенный гетероциклоалкил, R² - замещенный

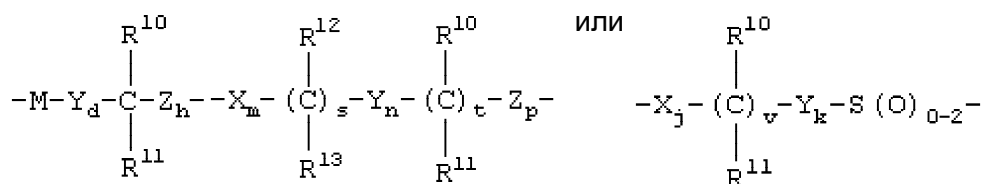
Q означает связь или с циклическим атомом углерода, находящимся в положении 3 азетидинона, образует спирановую группу



R^2 выбран из группы, включающей



и, если Q означает связь, то R^1 также может быть выбран из группы, включающей



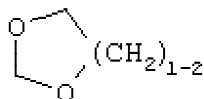
s равно 0 или 1; t равно 0 или 1; m, n и p независимо равны 0-4; при условии, что, по крайней мере, один из s и t равен 1 и сумма m, n, p, s и t равна 1-6; при условии, что, если p равно 0 и t равно 1, то сумма m, s и n равна 1-5; и при условии, что, если p равно 0 и s

равно 1, то сумма m, t и n равна 1-5;

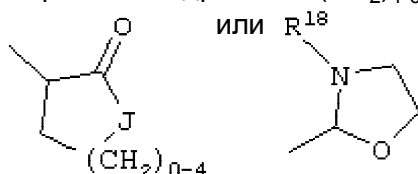
v равно 0 или 1;

j и k независимо равны 1-5, при условии, что сумма j, k и v равна 1-5;

R^2 означает 1-3 заместителя у циклических атомов углерода, выбранные из группы, включающей водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкенил, R^{17} - замещенный арил, R^{17} - замещенный бензил, R^{17} - замещенный бензилоксил, R^{17} - замещенный арилоксил, галоген, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}((C_1-C_6)алкилен)-$, $NR^{14}R^{15}C(O)((C_1-C_6)алкилен)-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH, $(C_1-C_6)алкоксил$, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, гидрокси $(C_1-C_6)алкил$, $(C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкил$, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ и $-((C_1-C_6)алкилен)COOR^{14}$; если R^2 означает заместитель гетероциклоалкильного кольца, то R^2 является таким, как он определен, или означает =O или



если R^2 является заместителем у замещаемого атома азота цикла, то он означает водород, $(C_1-C_6)алкил$, арил, $(C_1-C_6)алкоксил$, арилоксил, $(C_1-C_6)алкилкарбонил$, арилкарбонил, гидроксил, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



где J означает $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ или $-CH_2-$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей $(C_1-C_6)алкил$, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-((C_1-C_6)алкилен)-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ и галоген;

R^8 означает водород, $(C_1-C_6)алкил$, арил $(C_1-C_6)алкил$, $-C(O)R^{14}$ или $-COOR^{14}$;

R^9 и R^{17} независимо означают 1-3 группы, независимо выбранные из группы, включающей водород, $(C_1-C_6)алкил$, $(C_1-C_6)алкоксил$, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH и галоген;

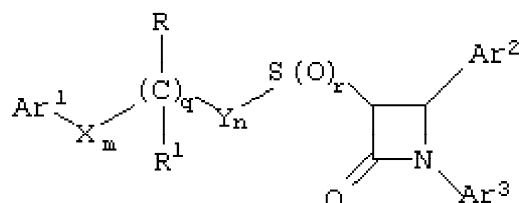
R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, включающей водород, $(C_1-C_6)алкил$, арил и содержащий арильный заместитель $(C_1-C_6)алкил$;

R^{16} означает $(C_1-C_6)алкил$, арил или R^{17} - замещенный арил;

R^{18} означает водород или $(C_1-C_6)алкил$; и

R^{19} означает водород, гидроксил или $(C_1-C_6)алкоксил$.

6. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (V)



(V)

или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (V) или их изомеров, или пролекарственные формы соединения формулы (V) или их изомеров, солей или сольватов, причем в приведенной выше формуле (V)

Ar¹ означает арил, R¹⁰ - замещенный арил или гетероарил;

Ar² означает арил или R⁴ - замещенный арил;

Ar³ означает арил или R⁵ - замещенный арил;

X и Y независимо выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH(низший алкил)- и -C(ди-(низший алкил))-;

R означает -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ или -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ означает водород, низший алкил или арил; или R и R¹ совместно означают =O;

q равно 0 или 1;

r равно 0, 1 или 2;

m и n независимо равны 0, 1, 2, 3, 4 или 5; при условии, что сумма m, n и q равна 1, 2, 3, 4 или 5;

R⁴ означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(низший алкилен)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶;

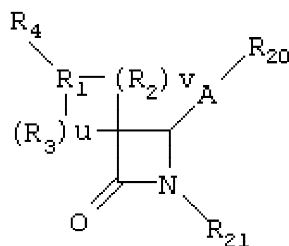
R⁵ означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, галоген, -(низший алкилен)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, включающей водород, низший алкил, арил и содержащий арильный заместитель низший алкил;

R⁹ означает низший алкил, арил или содержащий арильный заместитель низший алкил;

R¹⁰ означает 1-5 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей низший алкил, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂ и галоген.

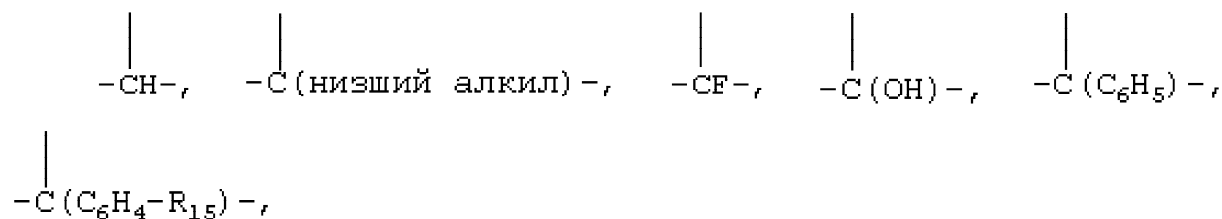
7. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (VI)

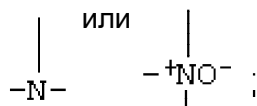


(VI)

или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (VI) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (VI) или их изомеров, солей или сольватов, где

R₁ означает



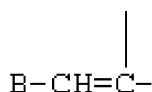


R_2 и R_3 независимо выбраны из группы, включающей

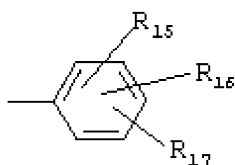
$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}$ (низший алкил)-, $-\text{C}$ (ди-(низший алкил))-, $-\text{CH}=\text{CH}-$ и $-\text{C}$ (низший алкил) $=\text{CH}-$; или R_1 совместно с соседним R_2 , или R_1 совместно с соседним R_3 образуют группу $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}$ (низший алкил)-;

u и v независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что они оба не равны нулю; при условии, что, если R_2 означает $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}$ (низший алкил) $=\text{CH}-$, то v равно 1; при условии, что, если r_3 означает $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}$ (низший алкил) $=\text{CH}-$, то u равно 1; при условии, что, если v равно 2 или 3, то R_2 могут быть одинаковыми или разными; и при условии, что, если u равно 2 или 3, то R_3 могут быть одинаковыми или разными;

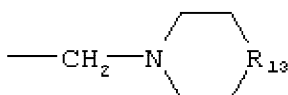
R_4 выбран из группы, включающей $\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, где m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, где q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; $\text{B}-(\text{CH}_2)_e\text{-Z}-(\text{CH}_2)_r-$, где Z означает $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, фенилен, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ или $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5 и r равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5 при условии, что сумма e и r равна 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; $\text{B}-((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенилен})-$; $\text{B}-((\text{C}_4-\text{C}_6)\text{алкадиенилен})-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{-Z}-((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенилен})-$, где Z является таким, как определено выше, и где t равно 0, 1, 2 или 3 при условии, что сумма t и количества атомов углерода в алкениленовой цепи равна 2, 3, 4, 5 или 6; $\text{B}-(\text{CH}_2)_f\text{-V}-(\text{CH}_2)_g-$, где V означает $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{циклоалкилен}$, f равно 1, 2, 3, 4 или 5 и g равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5 при условии, что сумма f и g равна 1, 2, 3, 4, 5 или 6; $\text{B}-(\text{CH}_2)_t\text{-V}-((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенилен})-$ или $\text{B}-((\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенилен})\text{-V}-(\text{CH}_2)_t-$, где V и t являются такими, как определено выше, при условии, что сумма t и количества атомов углерода в алкениленовой цепи равна 2, 3, 4, 5 или 6; $\text{B}(\text{CH}_2)_a\text{-Z}-(\text{CH}_2)_b\text{-V}-(\text{CH}_2)_d-$, где Z и V являются такими, как определено выше, и a , b и d независимо равны 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 при условии, что сумма a , b и d равна 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и $\text{T}-(\text{CH}_2)_s-$, где T означает циклоалкил с 3-6 атомами углерода и s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или r_1 и R_4 совместно образуют группу



V выбран из группы, включающей инданил, инденил, нафтил, тетрагидро-нафтил, гетероарил или W - замещенный гетероарил, где гетероарил выбран из группы, включающей пирролил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, имидазолил, тиазолил, пиразолил, тиенил, оксазолил и фуранил, а для азотсодержащих гетероциклов - их N -оксиды, или



W означает от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей низший алкил, гидрокси-низший алкил, низший алкоксил, алкоксиалкил, алкоксиалкоксил, алкоксикарбонилалкоксил, (низший алкоксиимино)-низший алкил, низший алкандиоил, низший алкил-низший алкандиоил, аллилоксил, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, бензил, R_7 -бензил, бензилоксил, R_7 -бензилоксил, феноксил, R_7 -феноксил, диоксоланил, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -низший алкилен-, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ -низший алкиленилоксил-, OH , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{snh-}$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N-}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, трет-бутилдиметилсилилоксиметил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, -низший алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ (низший алкиленилоксил)-, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ (низший алкиленилоксил)- и



в качестве заместителя для циклических атомов углерода, и заместители замещенных атомов азота гетероарильного кольца, если они имеются, выбраны из группы, включающей низший алкил, низший алкоксил, $-C(O)OR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, OH, $N(R_8)(R_9)$ -низший алкилен-, $N(R_8)(R_9)$ -низший алкиленилоксил-, $-S(O)_2NH_2$ и 2-(триметилсилил)-этоксиметил;

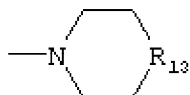
R_7 означает 1-3 группы, независимо выбранные из группы, включающей низший алкил, низший алкоксил, $-COOH$, NO_2 , $-N(R_8)(R_9)$, OH, и галоген;

R_8 и R_9 независимо выбраны из группы, включающей H или низший алкил;

R_{10} выбран из группы, включающей низший алкил, фенил, R_7 -фенил, бензил или R_7 -бензил;

R_{11} выбран из группы, включающей OH, низший алкил, фенил, бензил, R_7 -фенил или R_7 -бензил;

R_{12} выбран из группы, включающей H, OH, алкоксил, феноксил, бензилоксил,



$-N(R_8)(R_9)$, низший алкил, фенил или R_7 -фенил;

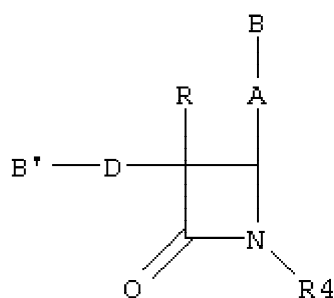
R_{13} выбран из группы, включающей $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N$ (низший алкил)- или $-NC(O)R_{19}$;

R_{15} , R_{16} и R_{17} независимо выбраны из группы, включающей H и группы, указанные в определении W; или R_{15} означает водород и R_{16} и R_{17} совместно с соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют диоксоланильное кольцо;

R_{19} означает H, низший алкил, фенил или фенил низший алкил; и

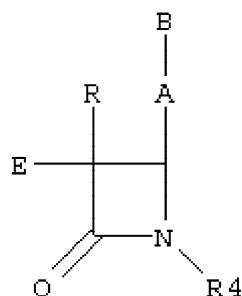
R_{20} и R_{21} независимо выбраны из группы, включающей фенил, W - замещенный фенил, нафтил, W - замещенный нафтил, инданил, инденил, тетрагидронафтил, бензодиоксолил, гетероарил, W - замещенный гетероарил, сконденсированный с бензольным кольцом гетероарил, W - замещенный сконденсированный с бензольным кольцом гетероарил и циклопропил, где гетероарил является таким, как определено выше.

8. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (VIIA) или (VIIB)



(VIIA)

или

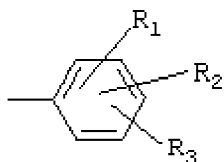


(VIIB)

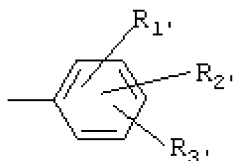
или их изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (VIIA) или формулы (VIIB) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (VIIA) или формулы (VIIB) или их изомеров, солей или сольватов, где в формуле (VIIA) и формуле (VIIB)

А означает $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ или $-(\text{CH}_2)_p-$, где p равно 0, 1 или 2;

В означает



В' означает



Д означает $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ или $-(\text{CH}_2)_q-$, где m равно 1, 2, 3 или 4 и q равно 2, 3 или 4;

Е означает алкил от C_{10} до C_{20} или $-\text{C}(\text{O})-$ (от C_9 до C_{19})-алкил, где алкил является линейным или разветвленным, насыщенным или содержащим одну или большее количество двойных связей;

Р означает водород, $(\text{C}_1-\text{C}_{15})$ алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или большее количество двойных связей, или $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$, где r равно 0, 1, 2 или 3;

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' и R_3' независимо выбраны из группы, включающей водород, низший алкил, низший алкоксил, карбоксил, NO_2 , NH_2 , OH , галоген, (низший алкил)-аминогруппу, (ди-(низший алкил))-аминогруппу, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

R_4 означает

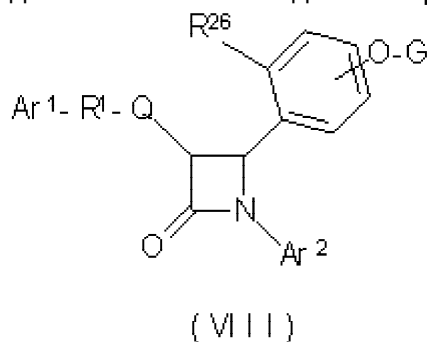


где n равно 0, 1, 2 или 3;

R_5 означает низший алкил; и

R_6 означает OH , низший алкил, фенил, бензил или замещенный фенил, в котором заместителями являются 1-3 группы, независимо выбранные из группы, включающей низший алкил, низший алкоксил, карбоксил, NO_2 , NH_2 , OH , галоген, (низший алкил)-аминогруппу и (ди-(низший алкил))-аминогруппу.

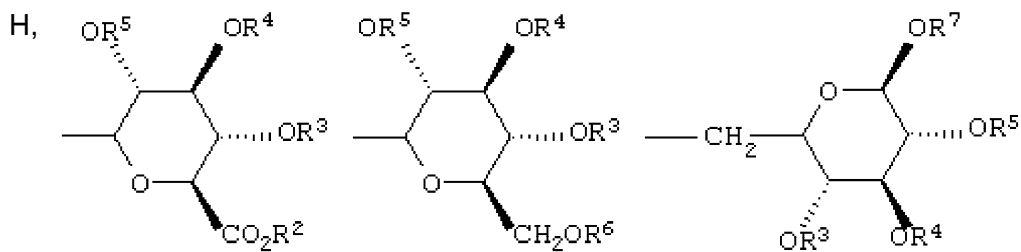
9. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (VIII)



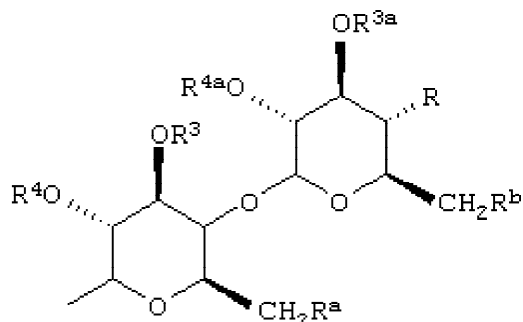
или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (VIII) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (VIII) или их изомеров, солей или сольватов, причем в приведенной выше формуле (VIII)

R^{26} означает H или OG^1 ;

G и G^1 независимо выбраны из группы, включающей



и



при условии, что, если R^{26} означает H или OH, G означает не H;

R , R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, -OH, галоген, $-NH_2$, азидогруппу, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкоксил или $-W-R^{30}$;

W независимо выбран из группы, включающей $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ и $-O-C(S)-N(R^{31})-$;

R^2 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, арил и арил (C_1-C_6) алкил;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} и R^{4a} независимо выбраны из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкил и $-C(O)$ арил;

R^{30} выбран из группы, включающей R^{32} - замещенный T, R^{32} - замещенный $-T-(C_1-C_6)$ алкил, R^{32} - замещенный $-(C_2-C_4)$ алкенил, R^{32} - замещенный $-(C_1-C_6)$ алкил, R^{32} - замещенный (C_3-C_7) циклоалкил и R^{32} - замещенный (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкил;

R^{31} выбран из группы, включающей H и (C_1-C_4) алкил;

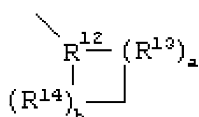
T выбран из группы, включающей фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензотиазолил, тиадиазолил, пиразолил, имидазолил и пиридил;

R^{32} независимо выбран из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей галоген, (C_1-C_4) алкил, -OH, феноксил, $-CF_3$, $-NO_2$, (C_1-C_4) алкоксил, метилendiоксил, оксогруппу, (C_1-C_4) алкилсульфанил, (C_1-C_4) алкилсульфинил, (C_1-C_4) алкилсульфонил, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)-N((C_1-C_4)алкил)_2$, $-C(O)-$ (C_1-C_4) алкил, $-C(O)-$ (C_1-C_4) алкоксил и пирролидинилкарбонил; или R^{32} означает ковалентную связь и R^{31} , атом азота, к которому он присоединен, и R^{32} образуют пирролидинильную, пиперидинильную, N-метилпиперазинильную, индолинильную или морфолинильную группу, или (C_1-C_4) алкоксикарбонилзамещенную пирролидинильную, пиперидинильную, N-метилпиперазинильную, индолинильную или морфолинильную группу;

Ar^1 означает арил или R^{10} - замещенный арил;

Ar^2 означает арил или R^{11} - замещенный арил;

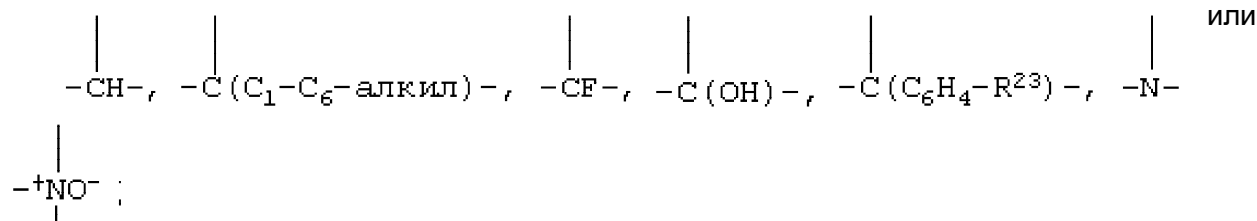
Q означает связь или с циклическим атомом углерода, находящимся в положении 3 азетидинона, образует спирановую группу



R^1 выбран из группы, включающей $-(CH_2)_q-$, где q равно 2-6, при условии, что, если Q образует спирановое кольцо, то q также может быть равно нулю или 1; $-(CH_2)_e-E-(CH_2)_f-$,

где E означает -O-, -C(O)-, фенилен, -NR²²- или -S(O)₀₋₂-, e равно 0-5 и r равно 0-5, при условии, что сумма e и r равна 1-6; -(C₂-C₆)алкенилен-; и -(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, где V означает (C₃-C₆)циклоалкилен, f равно 1-5 и g равно 0-5 при условии, что сумма f и g равна 1-6;

R¹² означает



R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH((C₁-C₆)алкил)-, -C(ди-(C₁-C₆)алкил)-, -CH=CH- и -C((C₁-C₆)алкил)=CH-; или R¹² совместно с соседним R¹³, или R¹² совместно с соседним R¹⁴ образуют группу -CH=CH- или -CH=C((C₁-C₆)алкил)-;

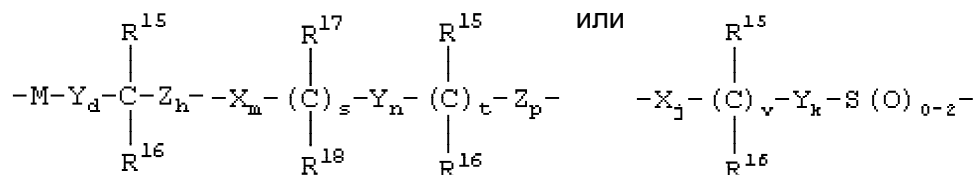
a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что они оба не равны нулю;

при условии, что, если R¹³ означает -CH=CH- или -C((C₁-C₆)алкил)=CH-, то a равно 1;

при условии, что, если R¹⁴ означает -CH=CH- или -C((C₁-C₆)алкил)=CH-, то b равно 1;

при условии, что, если a равно 2 или 3, то R¹³ могут быть одинаковыми или разными; и при условии, что, если b равно 2 или 3, то R¹⁴ могут быть одинаковыми или разными;

и, если Q означает связь, то R¹ также может означать



M означает -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

X, Y и Z независимо выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH(C₁-C₆)алкил- и -C(ди-(C₁-C₆)алкил)-;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей (C₁-C₆)алкил, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -((C₁-C₆)алкенилен)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ и галоген;

R¹⁵ и R¹⁷ независимо выбраны из группы, включающей -OR¹⁹, -C(CO)OR²¹, -O(CO)OR¹⁹ и -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ и R¹⁸ независимо выбраны из группы, включающей H, (C₁-C₆)алкил и арил; или R¹⁵ и R¹⁶ совместно означают =O, или R¹⁷ и R¹⁸ совместно означают =O;

d равно 1, 2 или 3;

h равно 0, 1, 2, 3 или 4;

s равно 0 или 1; t равно 0 или 1; m, n и p независимо равны 0-4;

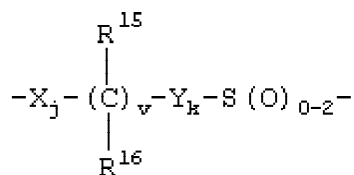
при условии, что, по крайней мере, один из s и t равно 1 и сумма m, n, p, s и t равна 1-6;

при условии, что, если p равно 0 и t равно 1, сумма m, s и n равна 1-5; и при условии, что, если p равно 0 и s равно 1, сумма m, t и n равна 1-5;

v равно 0 или 1;

j и k независимо равны 1-5, при условии, что сумма j, k и v равна 1-5;

и, если Q означает связь и R¹ означает



то Ar^1 также может означать пиридил, изоксазолил, фуранил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, пиразинил, пиримидинил или пиридазинил;

R^{19} и R^{20} независимо выбраны из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, арил и содержащий арильный заместитель (C_1-C_6) алкил;

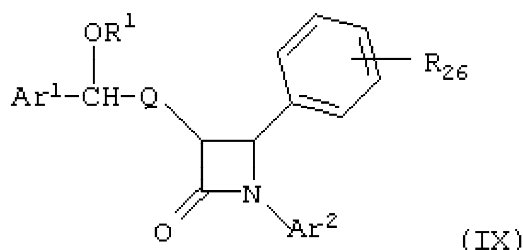
R^{21} означает (C_1-C_6) алкил, арил или R^{24} - замещенный арил;

R^{22} означает H, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R^{19}$ или $-COOR^{19}$;

R^{23} и R^{24} независимо означают 1-3 группы, независимо выбранные из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксил, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ и галоген; и

R^{25} означает H, $-OH$ или (C_1-C_6) алкоксил.

10. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина представляет собой соединение формулы (IX)



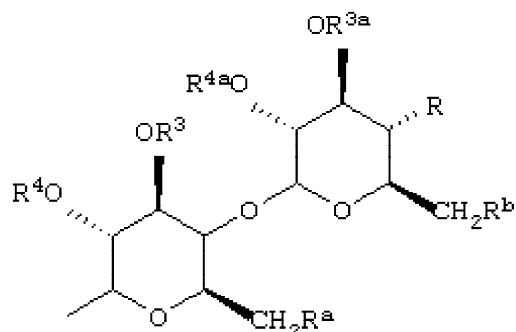
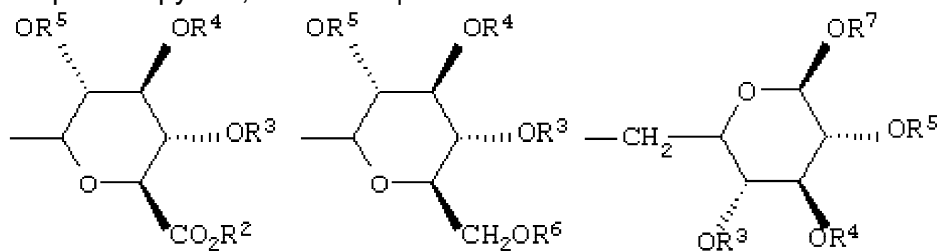
или его изомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты соединений формулы (IX) или их изомеров, или пролекарственные формы соединений формулы (IX) или их изомеров, солей или сольватов, причем в приведенной выше формуле (IX)

R^{26} выбран из группы, включающей

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) фтор и
- a)хлор.

R^1 выбран из группы, включающей

H, OR^5



$-SO_3H$; природные и неприродные аминокислоты, R, R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, $-OH$, галоген, $-NH_2$, азидогруппу, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) -алкоксил и $-W-R^{30}$;

W независимо выбран из группы, включающей $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$,

-NH-C(O)-N(R³¹)- и -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² и R⁶ независимо выбраны из группы, включающей H, (C₁-C₆)алкил, арил и арил(C₁-C₆)алкил;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} и R^{4a} независимо выбраны из группы, включающей H, (C₁-C₆)алкил, арил(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил и -C(O)арил;

R³⁰ независимо выбран из группы, включающей R³² - замещенный T, R³² - замещенный -T-(C₁-C₆)алкил, R³² - замещенный -(C₂-C₄)алкенил, R³² - замещенный -(C₁-C₆)алкил, R³² - замещенный -(C₃-C₇)циклоалкил и R³² - замещенный -(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил;

R³¹ независимо выбран из группы, включающей H и (C₁-C₄)алкил;

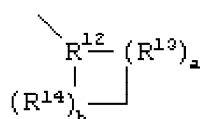
T независимо выбран из группы, включающей фенил, фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, бензотиазолил, тиадиазолил, пиразолил, имидазолил и пиридил;

R³² независимо выбран из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей H, галоген, (C₁-C₄)алкил, -OH, феноксил, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)алкоксил, метилendiоксил, оксогруппу, (C₁-C₄)алкилсульфанил, (C₁-C₄)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)алкил, -C(O)-N((C₁-C₄)алкил)₂, -C(O)-(C₁-C₄)алкил, -C(O)-(C₁-C₄)алкоксил и пирролидинилкарбонил; или R³² означает ковалентную связь и R³¹, атом азота, к которому он присоединен, и R³² образуют пирролидинильную, пиперидинильную, N-метилпиперазинильную, индолинильную или морфолинильную группу, или (C₁-C₄)алкоксикарбонилзамещенную пирролидинильную, пиперидинильную, N-метилпиперазинильную, индолинильную или морфолинильную группу;

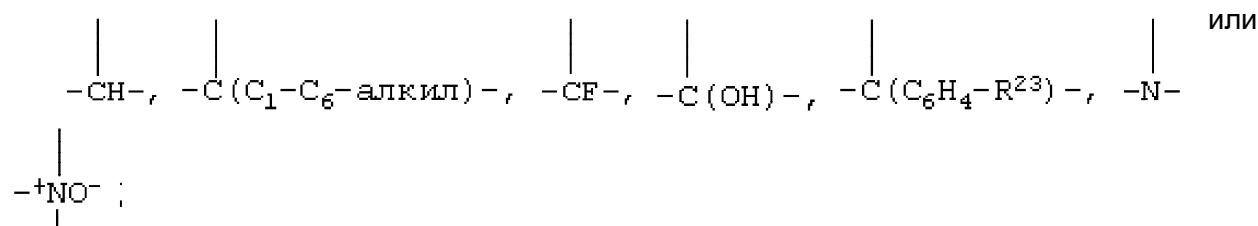
Ar¹ означает арил, R¹⁰ - замещенный арил; пиридил, изоксазолил, фуранил, пирролил, тиенил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, пиразинил, пиримидинил или пиридазинил;

Ar² означает арил или R¹¹ - замещенный арил;

Q означает -(CH₂)_q-, где q равно 2-6, или с циклическим атомом углерода, находящимся в положении 3 азетидинона, образует спирановую группу



R¹² означает



R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, включающей -CH₂-, -CH((C₁-C₆)алкил)-, -C(ди-(C₁-C₆)алкил), -CH=CH- и -C((C₁-C₆)алкил)=CH-; или R¹² совместно с соседним R¹³, или R¹² совместно с соседним R¹⁴ образуют группу -CH=CH- или -CH=C((C₁-C₆)алкил)-;

a и b независимо равны 0, 1, 2 или 3 при условии, что они оба не равны нулю; при условии, что, если R¹³ означает -CH=CH- или -C((C₁-C₆)алкил)=CH-, то a равно 1; при условии, что, если R¹⁴ означает -CH=CH- или -C((C₁-C₆)алкил)=CH-, то b равно 1; при условии, что, если a равно 2 или 3, то R¹³ могут быть одинаковыми или разными; и при условии, что, если b равно 2 или 3, то R¹⁴ могут быть одинаковыми или разными;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из группы, включающей 1-3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей (C₁-C₆)алкил, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹,

-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -((C₁-C₆)алкилен)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ и галоген;

R¹⁹ и R²⁰ независимо выбраны из группы, включающей H, (C₁-C₆)алкил, арил и содержащий арильный заместитель (C₁-C₆)алкил;

R²¹ означает (C₁-C₆)алкил, арил или R²⁴ - замещенный арил;

R²² означает H, (C₁-C₆)алкил, арил (C₁-C₆)алкил, -C(O)R¹⁹ или -COOR¹⁹;

R²³ и R²⁴ независимо означают 1-3 группы, независимо выбранные из группы, включающей H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкоксил, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH и галоген; и

R²⁵ означает H, -OH или (C₁-C₆)алкоксил.

11. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент для лечения сосудистых патологических состояний выбран из группы, включающей блокаторы каналов, адренергические блокаторы, адренергические стимуляторы, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), антагонисты рецептора ангиотензина-II, противостенокардитические агенты, коронарные сосудорасширяющие препараты, диуретики и их комбинации.

12. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой адренергический блокатор.

13. Композиция по п.12, в которой адренергический блокатор представляет собой ингибитор α-рецептора, выбранный из группы, включающей фенспиридгидрохлорид, лабеталолгидрохлорид, пророксан, алфузосингидрохлорид и их комбинации.

14. Композиция по п.12, в которой адренергический блокатор представляет собой ингибитор β-рецептора, выбранный из группы, включающей ацебутолол, ацебутололгидрохлорид, алпrenoлолгидрохлорид, атенолол, бунолол-гидрохлорид, картеололгидрохлорид, целипрололгидрохлорид, цетамололгидрохлорид, циклопрололгидрохлорид, декспропранололгидрохлорид, ди-ацетололгидрохлорид, дилевалолгидрохлорид, эсмололгидрохлорид, эсапрололгидрохлорид, флестололсульфат, лабеталолгидрохлорид, левобетаксололгидрохлорид, левобунололгидрохлорид, металолаолгидрохлорид, метопролол, метопрололтарtrat, надолол, паматололсульфат, пенбутололсульфат, практолол, пропранололгидрохлорид, соталолаолгидрохлорид, тимолол, тимололмалеат, тирпенололгидрохлорид, толамоллол, бисопролол, бисопрололфумарат, невиболол и их комбинации.

15. Композиция по п.12, в которой адренергический блокатор выбран из группы, включающей бретилийтозилат, дигидроэрготаминмезилат, фентоламинмезилат, солипертинтарtrat, золертингидрохлорид, карведилол, лабета-лолгидрохлорид и их комбинации.

16. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой блокатор кальциевых каналов.

17. Композиция по п.16, в которой блокатор кальциевых каналов выбран из группы, включающей клентиаземмалеат, амлодипинбесилат, исрадипин, нимодипин, фелодипин, нилвадипин, нифедипин, телудипингидрохлорид, дилтиаземгидрохлорид, белфосдил, верапамилгидрохлорид, фостедил и их комбинации.

18. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ).

19. Композиция по п.18, в которой ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента выбран из группы, включающей беназеприлгидрохлорид, беназеприлат, каптоприл, делаприлгидрохлорид, фосиноприл-натрий, либензаприл, моэксиприлгидрохлорид, пентоприл, периндоприл, квинаприлгидрохлорид, квинаприлат, рамиприл, спираприлгидрохлорид, спираприлат, тепротид, энаприлмалеат, лизиноприл, зофеноприл-кальций, периндоприл эрбумин и их комбинации.

20. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой адренергический стимулятор.

21. Композиция по п.20, в которой адренергический стимулятор выбран из группы, включающей комбинированный продукт, содержащий хлортиазид и метилдофа,

комбинированный продукт, содержащий метилдофа гидрохлортиазид и метилдофа, клонидингидрохлорид, клонидин, комбинированный продукт, содержащий хлорталидон и клонидингидрохлорид, гванфацингидрохлорид и их комбинации.

22. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой гипотензивный препарат.

23. Композиция по п.22, в которой гипотензивный агент выбран из группы, включающей алтиазид, бензтиазид, каптоприл, карведилол, хлортиазид-натрий, клонидингидрохлорид, циклотиазид, делаприлгидрохлорид, дилевалолгидрохлорид, доксazosинмезилат, фосиноприл-натрий, гванфацингидрохлорид, метилдофа, метопрололсукцинат, моэксиприлгидрохлорид, монатебилмалеат, пелансерингидрохлорид, феноксibenзамингидрохлорид, празо-сингидрохлорид, примидолол, квинаприлгидрохлорид, квинаприлат, рами-прил, тетразосингидрохлорид, кандесартан, кандесартан цилексетил, телмисартан, амлодипинбесилат, амлодипинмалеат, бевантололгидрохлорид и их комбинации.

24. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой антагонист рецептора ангиотензина-II.

25. Композиция по п.24, в которой антагонисты рецептора ангиотензина-II выбран из группы, включающей кандесартан, ирбесартан, лосартан-калий, кандесартан цилексетил, телмисартан и их комбинации.

26. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой противостенокардитический препарат.

27. Композиция по п.26, в которой противостенокардитический агент выбран из группы, включающей амлодипинбесилат, амлодипинмалеат, бетаксололгидрохлорид, бевантололгидрохлорид, бутопрозингидрохлорид, карведилол, цинипазетмалеат, метопрололсукцинат, молсидомин, монатебилмалеат, примидолол, ранолазин гидрохлорид, тосифен, верапамилгидрохлорид и их комбинации.

28. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой коронарный сосудорасширяющий препарат.

29. Композиция по п.28, в которой коронарный сосудорасширяющий препарат выбран из группы, включающей фостедил, азаклорзингидрохлорид, хромонаргидрохлорид, клонитрат, дилтиаземгидрохлорид, дипиридамола, дропренилтами, эритритилтетранитрат, изосорбиддинитрат, изосорбидмононитрат, лидофлазин, миофлазингидрохлорид, миксидин, молсидомин, никорандил, нифедипин, нисолдипин, нитроглицерин, окспренололгидрохлорид, пентринитрол, пергекселинмалеат, прениламин, пропатилнитрат, теродилингидрохлорид, толамолол, верапамил и их комбинации.

30. Композиция по п.11, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой диуретик.

31. Композиция по п.30, в которой диуретик выбран из группы, включающей комбинированный продукт, содержащий гидрохлортиазид и спиронолактон и комбинированный продукт, содержащий гидрохлортиазид и триамфен.

32. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент представляет собой лабеталолгидрохлорид.

33. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один сердечнососудистый агент, предназначенный для лечения сосудистых патологических состояний, назначают млекопитающему в количестве от примерно 50 до примерно 3000 мг сердечно-сосудистого агента в сутки.

34. Композиция по п.1, в которой, по крайней мере, один ингибитор всасывания стерина вводят млекопитающему в количестве от примерно 0,1 до примерно 1000 мг ингибитора всасывания стерина в сутки.

35. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, один ингибитор биосинтеза холестерина.

36. Композиция по п.35, в которой, по крайней мере, один ингибитор биосинтеза холестерина включает, по крайней мере, один ингибитор HMG CoA-редуктазы.

37. Композиция по п.36, в которой, по крайней мере, один ингибитор HMG

СоА-редуктазы включает ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, росувастатин, ривастатин, церивастатин и их смеси.

38. Композиция по п.37, в которой, по крайней мере, один ингибитор HMG СоА-редуктазы представляет собой симвастатин.

39. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, один секвестрант желчных кислот.

40. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, один ингибитор АсuIСоА: холестерин О-ацилтрансферазы.

41. Композиция по п.1, дополнительно включающая пробукол или его производное.

42. Композиция по п.1, дополнительно включающая активатор рецептора липопротеина низкой плотности.

43. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, одну омега-3-жирную кислоту.

44. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, одно натуральное растворимое в воде волокно.

45. Композиция по п.1, дополнительно включающая, по крайней мере, один антиоксидант или витамин.

46. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения или предупреждения сосудистых патологических состояний, ожирения, диабета или снижения концентрации стерина в плазме млекопитающего, включающая терапевтически эффективное количество композиции по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ лечения или предупреждения сосудистых патологических состояний, диабета, ожирения или снижения концентрации стерина в плазме млекопитающего, включающий стадию введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении

(а) эффективного количества, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарственной формы, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина или его соли или сольвата, и

(b) эффективного количества, по крайней мере, одного сердечнососудистого агента, который отличается от ингибитора всасывания стерина.

48. Способ по п.47, в котором сосудистое патологическое состояние представляет собой гиперлипидемию.

49. Терапевтическая комбинация, включающая

(а) первое количество, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или пролекарственной формы, по крайней мере, одного ингибитора всасывания стерина или его соли или сольвата, и

(b) второе количество, по крайней мере, одного сердечно-сосудистого агента, который отличается от ингибитора всасывания стерина,

в которой первое количество и второе количество совместно представляют собой количество, терапевтически эффективное для лечения или предупреждения сосудистого патологического состояния, ожирения, диабета или снижения концентрации стерина в плазме млекопитающего.